

Maria da Conceição de Oliveira Nunes Rocha

Data Assimilation:
**Contribuições para a Modelação,
Previsão e Controlo em Anestesia**



*Tese submetida à Faculdade de Ciências
da Universidade do Porto para obtenção do grau de Doutor
em Matemática Aplicada*

Departamento de Matemática
Faculdade de Ciências da Universidade do Porto

Janeiro de 2014

Resumo

O futuro da medicina é, atualmente, visto como a medicina P4, *i.e.*, preventiva, preditiva, personalizada e participativa. Na realidade, por trás deste conceito estão objetivos que se pretendem ver realizados. Em particular, na Anestesia, a realização desses objetivos passa por encontrar métodos de previsão que permitam uma melhor personalização da dosagem a administrar ao paciente e por monitorizar, o efeito induzido pela administração de cada fármaco, com sinais mais fiáveis.

O ambiente clínico e as questões de segurança do paciente conduzem a uma enorme variedade de situações que devem ser levadas em conta, exigindo, por isso, intensivos estudos. Assim, modelos populacionais, que representem de forma adequada a variabilidade observada nestes sistemas, são fundamentais para a investigação e desenvolvimento neste campo. Neste trabalho apresenta-se uma metodologia para obtenção de modelos estocásticos da população e aplica-se a mesma ao nível de bloqueio neuromuscular (paralisia muscular), induzido pela administração de dois fármacos, resultando, assim, dois modelos populacionais válidos e credíveis para estes sistemas. Este processo permite a construção de um banco de modelos parametrizados fiáveis e de referência que não só reproduzem as características gerais do bloqueio neuromuscular, como, também, a variabilidade interindividual observada, o que faz deste banco um instrumento fundamental de apoio à investigação na área.

Este trabalho visa contribuir ainda para personalizar a administração de anestésicos. Com essa finalidade, são propostos modelos estatísticos para a administração de dois tipos de fármacos correntemente administrados em anestesia geral, o hipnótico *propofol* e o relaxante neuromuscular *atracurium*. No caso do fármaco *atracurium*, desenvolve-se um modelo robusto para prever em tempo real a dose de manutenção necessária para o efeito pretendido, isto é, para atingir um determinado valor de nível de bloqueio neuromuscular. O modelo baseia-se, apenas, no bloqueio neuromuscular registado nos primeiros 10 minutos e, para alcançar este objetivo, é levada a cabo uma análise estatística da resposta do paciente ao

bolus inicial, onde um conjunto de variáveis são estabelecidas como preditores da dose de manutenção. Em seguida, realiza-se a previsão através de métodos de aprendizagem supervisionada: árvores de decisão (CART) e classificadores baseados em instâncias (k NN). Para esse fim, um conjunto de dados simulados a partir do modelo estocástico para o bloqueio neuromuscular induzido por *atracúrio* é utilizado como conjunto de treino. A metodologia é aplicada a ambos os conjuntos de dados, os simulados e os clínicos, e considerando que as previsões do CART e do k NN têm desempenho semelhantes no conjunto de dados simulados, o algoritmo CART parece mais adequado para a previsão da dose em tempo real, uma vez que apresenta um menor esforço computacional. Para o *propofol* a estratégia de modelação baseia-se em modelos lineares multivariados para dados em painel usando como preditores as características do paciente, como, a idade, a altura, o peso e o género, juntamente com a concentração alvo desejada. Os resultados obtidos no conjunto de teste, constituído por uma vasta gama de características, são satisfatórios, uma vez que, os modelos são capazes de prever os valores dos *bolus* e as taxas de infusão contínua comparáveis às do sistema comercial de administração automática TCI.

Os sinais fisiológicos monitorizados, durante a administração de uma mesma dosagem a diferentes pacientes, colocam em evidência a grande diversidade de respostas do sistema fisiológico a uma mesma entrada. Esta diversidade de respostas pode ser justificada pelo conjunto de diferentes parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, característicos de cada paciente e desconhecidos *a priori*. Este trabalho apresenta um método de *data assimilation* para estimar, conjuntamente, o estado e os parâmetros de um sistema determinístico em tempo contínuo, com observações em tempo discreto, em que o vetor de parâmetros é um vetor aleatório constante no tempo com distribuição conhecida. A incerteza nos parâmetros induz incerteza nos estados e a evolução ao longo do tempo da função densidade de probabilidade conjunta (pdf) dos estados e parâmetros é dada pela equação às derivadas parciais de Liouville ou pela equação de Fokker-Planck com termo de difusão nulo. Propõe-se um filtro contínuo-discreto que funciona do seguinte modo: entre dois instantes de amostragem da saída em tempos consecutivos, a pdf é propagada pela solução da equação de Liouville para um estado aumentado e é então corrigida utilizando a última observação diretamente na lei de Bayes.

Abstract

During surgical interventions a muscle relaxant drug is frequently administered with the objective of inducing muscle paralysis. Clinical environment and patient safety issues lead to a huge variety of situations that must be taken into account requiring intensive simulation studies. Hence, population models are crucial for research and development in this field. This work develops stochastic population models for the neuromuscular blockade (muscle paralysis) level induced by *atracurium* and *rocuronium* based on a deterministic individual model already proposed in the literature. To achieve this goal a joint *Lognormal* distribution is considered for the patient dependent parameters. This study is based on clinical data collected during general anesthesia. The procedure developed enables to construct a reliable reference bank of parametrized models that not only reproduces the overall features of the neuromuscular blockade but also the interindividual variability characteristic of physiological signals. It turns out that this bank constitutes a fundamental tool to support research on identification and control algorithms and is suitable to be integrated in clinical decision support systems.

This work aims at contributing to personalize anesthetic drug administration during surgery. In fact, personalization is one of the aims of P4, Predictive, Preventive, Personalized and Participatory, medicine which is the modern trend in health care. This study develops an online robust model to predict the maintenance dose of *atracurium* necessary for the resulting effect, i.e. neuromuscular blockade, to attain a target profile. The model is based on the neuromuscular blockade recorded in the first 10 minutes only. To achieve this, a statistical analysis of the response of the patient to the initial *bolus* is carried out and a set of variables is established as predictors of the maintenance dose. Then prediction is accomplished using supervised learning methods: Decision Trees (CART) and Instance Based Classifiers (k NN). A set of simulated data from a stochastic model for the neuromuscular blockade induced by *atracurium* is used as training set. The methodology is applied both to simulated and to clinical data sets. Noting that CART and k NN predictions have similar performance in the simulated data set,

the CART algorithm seems more appropriate for on line dose prediction since it presents less computational effort.

In the last decades *propofol* became established as an intravenous agent for the induction and maintenance of both sedation and general anesthesia procedures. In order to achieve the desired clinical effects appropriate infusion rate strategies must be designed. Moreover, it is important to avoid or minimize associated side effects namely adverse cardiorespiratory effects and delayed recovery. Nowadays, to attain these purposes the continuous *propofol* delivery is usually performed through target-controlled infusion (TCI) systems whose algorithms rely on pharmacokinetic and pharmacodynamic models. This work presents statistical models to estimate both the infusion rate and the *bolus* administration. The modeling strategy relies on multivariate linear models, based on patient characteristics such as age, height, weight and gender along with the desired target concentration. The results obtained in the test set comprising a broad range of characteristics are satisfactory since the models are able to predict *bolus*, infusion rates and the effect-site concentrations comparable to those of TCI.

This work addresses the problem of joint estimation of the state and parameters for a deterministic continuous time system, with discrete time observations, in which the parameter vector is constant but its value is not known, being a random variable with a known distribution. Along time, the uncertainty in the parameter induces uncertainty in the plant state. The joint probability density function (pdf) satisfies the Liouville partial differential equation that is a limit case of the Fokker-Planck equation for vanishing diffusion. The continuous-discrete filter proposed operates as follows: between two consecutive output sampling time instants, the pdf is propagated by solving the Liouville equation for an augmented state and is then corrected by using the last observation and Bayes law. An application to state and parameters estimation of the neuromuscular blockade system induced by *atracurium*, where parameter uncertainty is due to inter-patient variability, is described.

Agradecimentos

Esta tese é o resultado do trabalho de uma equipa, pois, muitas foram as contribuições que recebi, de forma direta e indireta, para a realização desta tese, por parte de diversas pessoas e entidades. Assim sendo, é meu desejo exprimir o meu agradecimento a todas elas.

À minha orientadora, Professora Doutora Teresa Mendonça que, desde o primeiro momento acreditou na minha competência para desenvolver este trabalho. Agradeço pelo apoio e amizade manifestados ao longo destes anos, assim como todas as suas observações críticas que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Agradeço à minha mentora e co-orientadora, Professora Doutora Maria Eduarda Silva, que fez de mim a investigadora que sou hoje. Muitas foram as horas de trabalho conjunto que resultaram em melhoramentos significativos, quer no modo de redigir o trabalho desenvolvido quer na minha postura científica. O seu apoio e amizade foram fundamentais para o meu sucesso, principalmente, nos momentos em que questioneei a minha capacidade e o meu valor.

Ao Professor Doutor João Miranda Lemos, Professor Catedrático no Instituto Superior Técnico de Lisboa, pelas sugestões, reflexões e debates em torno da propagação da densidade de estados em sistemas dinâmicos não lineares, de que resultou o trabalho apresentado no Capítulo 5 desta tese.

Aos meus colegas, à Margarida Silva pelo software do filtro de Kalman estendido por ela desenvolvido e afinado, e ao Luís Paz que implementou o algoritmo do modelo PL para administração automática do *propofol* e levou ao bloco operativo do Hospital Pedro Hispano, de onde se obtiveram os registos reais da sua aplicação em pacientes.

Ao CMUP que autorizou o uso dos seus servidores para se proceder às simulações.

À minha cunhada Ana Rodrigues o meu obrigada pela revisão do texto.

Aos meus amigos agradeço pela compreensão e persistência para continuarem presentes na minha vida.

À família peço desculpa pelos momentos de lazer que quisera partilhar comigo e dos quais eu abstei-me. Aos meus pais que sempre acreditaram em mim e que me ensinaram que com esforço e trabalho tudo é possível. Ao meu marido, Paulo, e aos meus filhos, João e Rafaela, que, simultaneamente, foram quem mais me apoiou e quem mais sofreu com as minhas ausências ou impossibilidades decorrentes desta tese, agradeço com todo o meu amor.

Este trabalho recebeu apoio financeiro de fundos nacionais e europeus através da Fundação para a Ciência e Tecnologia, FCT/ESF, no âmbito da concessão da bolsa SFRH/BD/61781 /2009 e dos projetos GALENO - Modeling and Control for personalized drug administration, PTDC/SAU-BEB/103667/2008 e PEst-C/MAT/UI4106/2011 do CIDMA(Centro de Investigação e Desenvolvimento em Matemática e Aplicações) com o número COMPETE FCOMP-01-0124-FEDER-022690. Agradeço todo o apoio financeiro que forneceram para participar nas várias conferências nacionais/internacionais, durante a preparação desta tese.

Fazendo minhas as palavras de Augusto Branco

Obrigado a todas as pessoas que contribuíram para meu sucesso e para meu crescimento como pessoa. Sou o resultado da confiança e da força de cada um de vocês.

Augusto Branco (1980-)

Conteúdo

Conteúdo	vii
Lista de figuras	xi
Lista de tabelas	xix
1 Introdução	1
1.1 Motivação	3
1.2 Contribuições principais	7
1.3 Estrutura da tese	10
2 Descrição das bases de dados	13
2.1 Bloqueio neuromuscular	13
2.1.1 Atracurium	14
2.1.2 Rocuronium	15
2.2 Profundidade da anestesia	16
3 Modelo populacional para o bloqueio neuromuscular	21
3.1 Introdução ao modelo	23
3.2 Construção do modelo	25
3.3 Atracurium	27
3.3.1 Seleção dos casos reais	27
3.3.2 Especificação da distribuição conjunta dos parâmetros	31
3.3.3 Validação do modelo	33
3.3.4 Modelo individual: identificação dos parâmetros	36
3.4 Rocuronium	39
3.4.1 Seleção dos casos reais	39
3.4.2 Especificação da distribuição conjunta dos parâmetros	39

3.4.3	Validação do modelo	41
3.5	Dose em estado estacionário	44
3.6	Comentários finais	45
4	Infusão individualizada de fármacos: modelos de previsão	47
4.1	Modelos e métodos	47
4.1.1	Modelos de regressão linear e métodos de estimação	48
4.1.2	Classificação supervisionada	53
4.2	Modelo de previsão a partir da resposta impulsional: fármaco <i>atracurium</i>	55
4.2.1	Caracterização da resposta individual	57
4.2.2	Abordagem não paramétrica - Classificação supervisionada	61
4.2.3	Abordagem por recurso a regressões lineares	68
4.2.4	Comentários adicionais	70
4.3	Modelo de previsão para o regime de administração: fármaco <i>propofol</i>	70
4.3.1	Modelo para os <i>bolus</i>	71
4.3.2	Modelo da taxa de infusão de <i>propofol</i>	75
4.3.3	Análise de sensibilidade	77
4.3.4	Modelo conjunto - Modelo PL	80
4.3.5	Modelo PL vs TCI	82
4.3.6	Aplicação do PL no bloco operatório	89
4.3.7	Discussão e conclusão	90
5	Filtro para sistemas dinâmicos não lineares	93
5.1	Equações diferenciais estocásticas	94
5.2	Densidade do estado <i>a priori</i>	97
5.2.1	Exemplo sintético	99
5.3	Densidade do estado <i>a posteriori</i>	106
5.3.1	Modelo das observações e filtragem	106
5.3.2	Exemplo sintético	109
5.4	Aplicação do filtro FL ao NMB	112
5.4.1	Exemplo simulado de NMB	113
5.4.2	Resultados com dados clínicos	117
5.5	Comparação entre o filtro FL e o EKF	118
5.5.1	Casos simulados	118
5.5.2	Casos reais	123
5.5.3	Comentários	127
5.6	Comentários finais	128

6 Considerações finais	131
6.1 Conclusões	131
6.2 Trabalho futuro	132
Referências bibliográficas	135
A. Modelos NMB compartimentais	145
B. Métodos auxiliares de análise	149
C. Prova da Proposição 1	153
D. Verificação das condições de existência e unicidade	155
E. Semigrupos	157

Lista de figuras

1.1	Nível de NMB registado para os 84 pacientes submetidos a anestesia geral por administração, em $t = 0$, de um <i>bolus</i> de <i>atracurium</i> (—) e o perfil do nível de NMB do indivíduo médio (—).	5
1.2	Perfil da dosagem de <i>atracurium</i> $u(t)$, representado em (a), obtida por uma sistema de controlo em malha fechada, e em (b) o correspondente nível de NMB, $r(t)$, por ela induzido, para um caso clínico registado.	6
2.1	Resposta individual à administração inicial do <i>bolus</i> de $500 \mu g kg^{-1}$ de <i>atracurium</i> : 84 casos do nível de NMB, $r(t)$, induzido pela administração de <i>atracurium</i> .	15
2.2	Nível de NMB observado num paciente, $r(t)$, e a identificação das três fases que o caracterizam: a fase de indução (<i>fase 1</i>), de transição (<i>fase 2</i>) e em estado estacionário (<i>fase 3</i>).	16
2.3	Função densidade de probabilidade do <i>bolus</i> inicial de <i>rocuronium</i> em $\mu g kg^{-1}$ estimada por recurso à base de dados \mathcal{RCR} .	18
3.1	Diagrama de blocos da estrutura dos modelos para o nível de NMB induzido pela administração de <i>atracurium</i> ou de <i>rocuronium</i> , modelo MPP.	24
3.2	Nível de NMB registado para os 84 pacientes submetidos a anestesia geral por administração de <i>atracurium</i> (—) e o nível de NMB usando o modelo MPP e a média dos parâmetros identificados para os mesmos 84 casos (—).	25
3.3	Média das diferenças entre a curva de referência $r(t)$ obtida com o modelo MPP usando as estimativas dos parâmetros α e γ e a curva que se obtém quando variamos: a) só α ; b) só γ ; c) a mesma quantidade em α e γ (aumentando ou diminuindo ambos); d) quantidades opostas em α e γ : aumentando α (γ) diminuindo γ (α), para os 84 casos. A linha vertical a tracejado separa as três <i>fases</i> identificadas para este processo.	28

3.4	Fase 1. Casos (a) e (b) são considerados ajustes aceitáveis mas o caso (c) não é aceitável.	30
3.5	Fase 2. Casos (a) e (b) são considerados ajustes aceitáveis mas os casos (c) e (d) não são aceitáveis.	30
3.6	Fase 3. O caso (a) é considerado um ajuste aceitável com base no critério adotado para as fases mas o caso (b) não é aceitável.	31
3.7	Boxplot bivariado dos pares amostrais $\log(\alpha)$, $\log(\gamma)$ obtidos da base de dados em que foi usado o <i>atracurium</i> como agente NMB.	32
3.8	Perfis médios das respostas para as bases de dados \mathcal{M} , \mathcal{RCA} , $\mathcal{NB}_{\mathcal{RA}}$ e o perfil da resposta para os parâmetros médios, $r_{\exp}(\mu)$	34
3.9	Representação dos primeiros 10 minutos do nível de NMB para 500 casos simulados $\mathcal{NB}_{\mathcal{RA}}$ em (a), e para os 84 registos clínicos \mathcal{RCA} em (b).	35
3.10	Boxplot de $r(t)$ em três instantes diferentes, $t=1, 3, 9$ minutos e para as três bases de dados.	36
3.11	Parâmetros de forma usados para caracterizar a resposta $r(t)$ induzida pela administração de um <i>bolus</i> inicial de <i>atracurium</i>	37
3.12	Boxplot dos parâmetros de forma para as bases de dados \mathcal{M} , \mathcal{RCA} e $\mathcal{NB}_{\mathcal{RA}}$	37
3.13	Nível de NMB registado para o paciente, $(-)$; o correspondente registo estimado através da identificação dos parâmetros (α, γ) com o algoritmo aqui proposto, $(\alpha_{SMPP}, \gamma_{SMPP})$; e com o algoritmo proposto em Silva (2011), $(\alpha_{MPP}, \gamma_{MPP})$	38
3.14	Boxplot bivariado dos pares amostrais $\log(\alpha)$, $\log(\gamma)$ obtidos da base de dados em que foi usado o <i>rocuronium</i> como agente NMB.	40
3.15	Perfil da resposta obtida para a média dos parâmetros dos três modelos (Modelo I, II e $SMPP_R$), o perfil da média dos perfis das respostas da base de dados $\mathcal{NB}_{\mathcal{RJ}}$ quando se administra um <i>bolus</i> inicial de $600 \mu g kg^{-1}$ de <i>rocuronium</i> , e o perfil médio das respostas do grupo A.	42
3.16	Perfil da resposta obtida para a média dos parâmetros dos três modelos (Modelo I, II e $SMPP_R$) e o perfil da média dos perfis das respostas da base de dados $\mathcal{NB}_{\mathcal{RJ}}$ quando se administra um <i>bolus</i> inicial de $1000 \mu g kg^{-1}$ de <i>rocuronium</i> , bem como o perfil médio das respostas do grupo B.	43
3.17	Nível de NMB da base de dados $\mathcal{NB}_{\mathcal{RJ}}$ em (a) e o nível de NMB do grupo A em (b), ou seja, a resposta à administração de um <i>bolus</i> de $600 \mu g kg^{-1}$ para o modelo $SMPP_R$ e para os casos clínicos.	43
3.18	Nível de NMB da base de dados $\mathcal{NB}_{\mathcal{RJ}}$ em (a) e o nível de NMB do grupo B em (b), ou seja, a resposta à administração de um <i>bolus</i> de $1000 \mu g kg^{-1}$ para o modelo $SMPP_R$ e para os casos clínicos.	44

4.1	Periodograma de <i>Walsh</i> do nível de NMB.	58
4.2	Representação geométrica das variáveis preditoras $v_{i=1,\dots,4}$ para um caso real.	59
4.3	Representação geométrica das variáveis preditoras $v_{i=5,6,7}$ para um caso real.	59
4.4	Representação geométrica da variável preditora v_8 para um caso real.	60
4.5	Representação geométrica das variáveis preditoras $v_{i=1,\dots,8}$ para um caso real.	60
4.6	Função densidade de probabilidade estimada da dose em estado estacionário para 500 casos simulados.	62
4.7	Boxplot da percentagem de erros relativos, $(\hat{u}_{ss} - u_{ss})/u_{ss} * 100$, para os quatro classificadores.	64
4.8	Boxplot de $(\hat{u}_{ss} - u_{ss})/u_{ss} * 100$ distribuído pelas classes <i>class</i> : a) para os dois classificadores, $CART_R$ (-o) e kNN_R (-o); b) para os dois classificadores, $CART_C$ (-o) e kNN_C (-o).	65
4.9	(a) Perfil de dose previsto pela abordagem proposta neste trabalho e o perfil da dose real administrada ao paciente; (b) nível de NMB induzido pela correspondente dose representada em (a).	67
4.10	Boxplot de $ \hat{u}_{ss} - u_{ss} /u_{ss} * 100$ para as 15 regressões.	69
4.11	Função densidade de probabilidade estimada dos erros nas estimativas dos <i>bolus</i> com base na equação (4.16).	74
4.12	Taxa de infusão média para o <i>bolus</i> de <i>propofol</i> para um caso do conjunto de teste - caso 9.	74
4.13	Taxa de infusão prevista e infundida (esquerda), e a correspondente concentração de efeito local (direita) para um caso com um único valor de concentração pretendida para o <i>propofol</i> , C_T - caso 4.	78
4.14	Taxa de infusão prevista e infundida (esquerda), e a correspondente concentração de efeito local (direita) para um caso com dois valores de concentração pretendida para o <i>propofol</i> , C_T - caso 3.	78
4.15	Taxa de infusão prevista e infundida (esquerda), e a correspondente concentração de efeito local (direita) para um caso com um único valor de concentração pretendida para o <i>propofol</i> , C_T , e sem correspondência a nenhum dos valores programados no conjunto de treino - caso 7.	79
4.16	Taxa de infusão prevista e infundida (esquerda), e a correspondente concentração de efeito local (direita) para um caso com várias alterações do valor da concentração pretendida para o <i>propofol</i> , C_T - caso 9 da figura 4.12.	79
4.17	Evolução temporal do Índice de Sensibilidade para o modelo linear. Linha preta e mais densa para o género masculino e linha menos densa e a vermelho para o género feminino.	81

- 4.18 Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para uma mulher com 76 anos de idade, pesando 54 kg, 145 cm de altura e um correspondente LBM de 37 kg. 83
- 4.19 Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para uma mulher com 69 anos de idade, pesando 59 kg, com 156 cm de altura e um correspondente LBM de 42 kg. 83
- 4.20 Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para um homem com 61 anos de idade, pesando 74 kg, com 182 cm de altura e um correspondente LBM de 60 kg. 83
- 4.21 Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para um homem com 57 anos de idade, pesando 65 kg, com 174 cm de altura e um correspondente LBM de 54 kg. 83
- 4.22 Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para um homem com 71 anos de idade, pesando 65 kg, com 169 cm de altura e um correspondente LBM de 53 kg. 84
- 4.23 Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para um homem com 44 anos de idade, pesando 76 kg, com 178 cm de altura e um correspondente LBM de 60 kg. 84
- 4.24 Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para um homem com 56 anos de idade, pesando 102 kg, com 192 cm de altura e um correspondente LBM de 76 kg. 84

4.25 Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para um homem com 72 anos de idade, pesando 80 kg, com 170 cm de altura e um correspondente LBM de 60 kg.	84
4.26 Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para um homem com 71 anos de idade, pesando 61 kg, com 172 cm de altura e um correspondente LBM de 51 kg.	85
4.27 Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para um homem com 60 anos de idade, pesando 76 kg, com 169 cm de altura e um correspondente LBM de 58 kg.	85
4.28 O tempo decorrido para alcançar uma concentração estável para uma C_T de: $0.5 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (a), $2.2 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (b), e $6.0 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (c). O círculo permite identificar os casos com LBM maior do que a LBM máximo referido em Absalom e Struys (2007).	87
4.29 A concentração máxima na fase transitória para uma C_T de: $0.5 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (a), $2.2 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (b), e $6.0 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (c). O círculo permite identificar os casos com LBM maior do que a LBM máximo referido em Absalom e Struys (2007).	87
4.30 Média do erro absoluto na fase estacionária para uma C_T de: $0.5 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (a), $2.2 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (b), e $6.0 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (c). O círculo permite identificar os casos com LBM maior do que a LBM máximo referido em Absalom e Struys (2007).	88
4.31 Resultados obtidos com a administração automática do fármaco <i>propofol</i> por recurso ao software programado com o modelo PL. Pacientes submetidos a anestesia geral, em que a cirurgia foi: de curta duração, em (a), e com duração superior a duas horas, em (b).	89
4.32 Resultados obtidos com a administração automática do fármaco <i>propofol</i> por recurso ao sistema TCI num paciente submetido a anestesia geral.	90
5.1 Resposta individual à administração inicial do <i>bolus</i> de $500 \mu g \text{ kg}^{-1}$ de <i>atracurium</i> : 84 casos do nível de NMB, $r(t)$, induzido pela administração de <i>atracurium</i>	94
5.2 Ação do operador L_1 para o caso de α seguir a distribuição LN em (a) e a distribuição U em (b).	103

5.3	Ação do operador L_2 para o caso de α seguir a distribuição LN em (a) e a distribuição U em (b).	103
5.4	Ação, a um passo, dos dois operadores $L_1 + L_2$ na distribuição de probabilidade, em (a) para o caso em que o parâmetro segue a distribuição LN e em (b) para o caso em que o parâmetro segue a distribuição U	104
5.5	Ação dos dois operadores $L_1 + L_2$ na distribuição de probabilidade para diferentes instantes de tempo, em (a) para o parâmetro com distribuição LN e em (b) para o parâmetro com distribuição U	104
5.6	Solução formal da equação de Liouville para x_2 - parâmetro com distribuição LN em (a) e a distribuição U em (b).	105
5.7	Solução formal da equação de Liouville para x_3 - parâmetro com distribuição LN em (a) e a distribuição U em (b).	105
5.8	Exemplo sintético. A densidade conjunta <i>a posteriori</i> do parâmetro e do estado em diferentes instantes do tempo.	110
5.9	Exemplo sintético. Projeção ao longo do eixo do parâmetro da densidade conjunta <i>a posteriori</i> do parâmetro e do estado em diferentes instantes de tempo.	111
5.10	Exemplo sintético. Projeção ao longo do eixo do estado da densidade conjunta <i>a posteriori</i> do parâmetro e do estado em diferentes instantes de tempo.	111
5.11	Exemplos de aplicação do filtro FL a dois conjuntos do nível de NMB simulado. Simulação do caso A com os parâmetros $\alpha = 0.025$ (valor baixo) e $\gamma = 1.0$ (valor baixo) representado em (a); e o caso B com os parâmetros $\alpha = 0.037$ (valor médio) e $\gamma = 1.0$ (valor baixo) representado em (b).	114
5.12	Exemplos de aplicação do filtro FL a dois conjuntos do nível de NMB simulado. Simulação do caso C com os parâmetros $\alpha = 0.055$ (valor alto) e $\gamma = 1.0$ (valor baixo) representado em (a); e o caso D com os parâmetros $\alpha = 0.025$ (valor baixo) e $\gamma = 2.5$ (valor médio) representado em (b).	115
5.13	Exemplos de aplicação do filtro FL a dois conjuntos do nível de NMB simulado. Simulação do caso E com os parâmetros $\alpha = 0.037$ (valor médio) e $\gamma = 2.5$ (valor médio) representado em (a); e do caso F com os parâmetros $\alpha = 0.055$ (valor alto) e $\gamma = 2.5$ (valor médio) representado em (b).	115
5.14	Exemplos de aplicação do filtro FL a dois conjuntos do nível de NMB simulado. Simulação do caso G com os parâmetros $\alpha = 0.025$ (valor baixo) e $\gamma = 6.5$ (valor alto) representado em (a); e do caso H com os parâmetros $\alpha = 0.037$ (valor médio) e $\gamma = 6.5$ (valor alto) representado em (b).	116

5.15 Exemplos de aplicação do filtro FL a um conjunto do nível de NMB simulado. Simulação do caso I com os parâmetros $\alpha = 0.055$ (valor alto) e $\gamma = 6.5$ (valor alto).	116
5.16 Duas perspetivas diferentes da mesma representação. Nestes gráficos os pontos pretos situam em termos probabilísticos a posição dos nove casos no plano dos parâmetros na representação da densidade de probabilidade conjunta dos parâmetros α e γ	117
5.17 84 registos clínicos do nível de NMB a azul; a média de $r(t)$ dada pela equação de Liouville a vermelho e a média adicionada ou subtraída de um desvio padrão, dois desvios padrões e três desvios padrões a azul escuro, a verde e a amarelo, respetivamente.	118
5.18 Resultados da aplicação do filtro FL a quatro registos clínicos do bloqueio neuromuscular induzido por administração de <i>atracurium</i>	119
5.19 Resultados da aplicação do filtro FL a quatro registos clínicos do bloqueio neuromuscular induzido por administração de <i>atracurium</i>	120
5.20 Comparação entre os resultados obtidos usando os dois filtros, FL e EKF, em dois conjuntos do nível de NMB simulado. Simulação do caso A com os parâmetros $\alpha = 0.025$ (valor baixo) e $\gamma = 1.0$ (valor baixo) representada em (a); e do caso B com os parâmetros $\alpha = 0.037$ (valor médio) e $\gamma = 1.0$ (valor baixo) representado em (b).	121
5.21 Comparação entre os resultados obtidos usando dois filtros, FL e EKF, em dois conjuntos do nível de NMB simulado. Simulação do caso C com os parâmetros $\alpha = 0.055$ (valor alto) e $\gamma = 1.0$ (valor baixo) representada em (a); e do caso D com os parâmetros $\alpha = 0.025$ (valor baixo) e $\gamma = 2.5$ (valor médio) representado em (b).	121
5.22 Comparação entre os resultados obtidos usando dois filtros, FL e EKF, em dois conjuntos do nível de NMB simulado. Simulação do caso E com os parâmetros $\alpha = 0.037$ (valor médio) e $\gamma = 2.5$ (valor médio) representada em (a); e do caso F com os parâmetros $\alpha = 0.055$ (valor alto) e $\gamma = 2.5$ (valor médio) representado em (b).	122
5.23 Comparação entre os resultados obtidos usando dois filtros, FL e EKF, em dois conjuntos do nível de NMB simulado. Simulação do caso G com os parâmetros $\alpha = 0.025$ (valor baixo) e $\gamma = 6.5$ (valor alto) representada em (a); e do caso H com os parâmetros $\alpha = 0.037$ (valor médio) e $\gamma = 6.5$ (valor alto) representado em (b).	122

5.24	Comparação entre os resultados obtidos usando dois filtros, FL e EKF, ao nível de NMB simulado. Simulação do caso I com os parâmetros $\alpha = 0.055$ (valor alto) e $\gamma = 6.5$ (valor alto).	123
5.25	Resultados da aplicação do filtro em dois registos clínicos do bloqueio neuromuscular induzido por administração de <i>atracurium</i> , caso (1') em (a) e caso (2') em (b).	124
5.26	Resultados da aplicação do filtro em dois registos clínicos do bloqueio neuromuscular induzido por administração de <i>atracurium</i> , caso (3') em (a) e caso (4') em (b).	125
5.27	Resultados da aplicação do filtro em dois registos clínicos do bloqueio neuromuscular induzido por administração de <i>atracurium</i> , caso (5') em (a) e caso (6') em (b).	125
5.28	Resultados da aplicação do filtro em dois registos clínicos do bloqueio neuromuscular induzido por administração de <i>atracurium</i> , caso (7') em (a) e caso (8') em (b).	126
5.29	Resultados da aplicação do filtro em dois registos clínicos do bloqueio neuromuscular induzido por administração de <i>atracurium</i> , caso (9') em (a) e caso (10') em (b).	126
5.30	Resultados da aplicação do filtro em dois registos clínicos do bloqueio neuromuscular induzido por administração de <i>atracurium</i> , caso (11') em (a) e caso (12') em (b).	127
A 1	Diagrama de blocos do modelo do bloqueio neuromuscular induzido pelo <i>atracurium</i> (Mendonça et al., 2004).	145
A 2	Representação esquemática do modelo tri-compartimental.	146

Lista de tabelas

2.1	Estatísticas descritivas das características dos pacientes da base de dados do nível de NMB induzido pela administração de <i>atracurium</i>	14
2.2	Estatísticas descritivas das variáveis da intervenção clínica para o nível de NMB induzido pela administração de <i>atracurium</i>	17
2.3	Estatísticas descritivas das características dos pacientes da base de dados do nível de NMB induzido pela administração de <i>rocuronium</i>	17
2.4	Estatísticas descritivas das características dos pacientes da base de dados da DoA induzida pela administração de <i>propofol</i>	18
2.5	Distribuição do número de diferentes C_T programadas para o <i>propofol</i> para cada paciente ($n C_T$).	19
3.1	Valor da prova para o grupo de testes realizados para a hipótese de $(\log(\alpha), \log(\gamma))$ seguirem a distribuição Normal multivariada. - <i>atracurium</i>	33
3.2	Estatísticas descritivas do nível de NMB para a base de dados clínicos e para a base de dados simulada, $\mathcal{NB}_{\mathcal{RA}}$, para três instantes diferentes.	35
3.3	Parâmetros de forma para os três perfis médios das bases de dados \mathcal{M} , \mathcal{RCA} , $\mathcal{NB}_{\mathcal{RA}}$ e as respectivas diferenças em relação aos da base de dados \mathcal{RCA}	37
3.4	Valor da prova para o grupo de testes realizados para a hipótese de $(\log(\alpha), \log(\gamma))$ seguirem a distribuição Normal multivariada. - <i>rocuronium</i>	40
4.1	Conjunto de variáveis / atributos que caracterizam a resposta individual.	60
4.2	Algumas medidas dos erros para os dois classificadores por regressão, $CART_R$ e kNN_R	61
4.3	Porcentagem de classificações corretas para a precisão da classificação e para a validação cruzada 'deixa-um-fora', para os dois classificadores por classes, $CART_C$ e kNN_C	63

4.4	Descrição estatística do regime de administração do <i>atracurium</i> durante a intervenção clínica, assim como as quatro doses no estado estacionário previstas para os 46 registos clínicos com duração superior a 150 minutos.	66
4.5	Percentagem de casos com erros não superiores a 10%.	69
4.6	Estimativas dos coeficientes da equação (4.16).	73
4.7	Estimativas dos coeficientes da equação (4.18).	76
4.8	Amplitude dos fatores do modelo de equação (4.19) usados na análise de sensibilidade.	80
5.1	Descrição dos valores usados, quer para os parâmetros quer para a dose, nos casos a simular.	113
A 1	Valores médios e desvios padrões (entre parênteses) dos micro-parâmetros publicados para o fármaco <i>rocuronium</i>	147
A 2	Valores médios \pm desvios padrões dos parâmetros do efeito publicados para o fármaco <i>rocuronium</i>	147

Nomenclatura

Acrónimos

Símbolo	Descrição
k NN	k vizinhos mais próximos (<i>k-Nearest Neighbors</i>)
$MAPE$	média do erro absoluto percentual (<i>Mean Absolute Percentage Error</i>)
$RMSE$	raiz quadrada do erro quadrático médio (<i>Root Mean Square Error</i>)
BIS	índice biespectral (<i>Bispectral Index</i>)
CART	árvores de classificação e regressão (<i>Classification and Regression Trees</i>)
DoA	profundidade da anestesia (<i>Depth of Anesthesia</i>)
EKF	filtro de Kalman estendido (<i>Extended Kalman Filter</i>)
LBM	massa do corpo magra (<i>Lean Body Mass</i>)
MPP	modelo de reduzida complexidade para o sistema NMB (<i>Minimally Parameterized Parsimonious</i>)
NMB	bloqueio neuromuscular (<i>Neuromuscular blockade</i>)
PD	farmacodinâmica (<i>Pharmacodynamic</i>)
pdf	função de densidade de probabilidade (<i>probability density function</i>)
PK	farmacocinética (<i>Pharmacokinetic</i>)
TCI	sistema de infusão controlada (<i>Target Control Infusion</i>)

WFA análise espectral de Walsh-Fourier (*Walsh-Fourier Analysis*)

Símbolos gregos

Símbolo	Descrição
---------	-----------

μ	vetor das médias
-------	------------------

Σ	matriz de variâncias e covariâncias
----------	-------------------------------------

Símbolos romanos

Símbolo	Descrição
---------	-----------

C_e	concentração de efeito
-------	------------------------

C_p	concentração plasmática
-------	-------------------------

C_T	concentração pretendida ou concentração alvo (<i>target concentration</i>)
-------	--

$r(t)$	registo do nível de NMB
--------	-------------------------

$SMPP$	modelo estocástico para o nível de NMB induzido pela administração de <i>atracurium</i> , no caso de não ter nenhum índice, e pela administração de <i>rocuronium</i> se tiver o índice R
--------	---

t	variável tempo
-----	----------------

$u(t)$	dosagem do fármaco
--------	--------------------

u_{ss}	dose em estado estacionário
----------	-----------------------------

FL	filtro com base na equação de Fokker-Planck ou Liouville
----	--

PL	modelo linear para administração do <i>propofol</i>
----	---

Bases de dados

Símbolo	Descrição
---------	-----------

\mathcal{M}	base de dados constituída por 500 casos de $r(t)$ simulados e referidos em Alonso et al. (2008)
---------------	---

$\mathcal{NB}_{\mathcal{R}5000}$	5000 casos de NMB simulados com base no modelo $SMPP$ para o <i>atracurium</i>
----------------------------------	--

$\mathcal{NB}_{\mathcal{RA}}$	base de dados constituída por 500 respostas, $r(t)$, simuladas para o caso em que é administrado um <i>bolus</i> de <i>atracurium</i> de $500 \mu g kg^{-1}$
$\mathcal{NB}_{\mathcal{RJ}}$	base de dados constituída por 500 respostas, $r(t)$, simuladas para o caso em que é administrado um <i>bolus</i> de <i>rocuronium</i> de $1000 \mu g kg^{-1}$
$\mathcal{NB}_{\mathcal{RJ}}$	base de dados constituída por 500 respostas, $r(t)$, simuladas para o caso em que é administrado um <i>bolus</i> de <i>rocuronium</i> de $600 \mu g kg^{-1}$
\mathcal{RCA}	base de dados real do nível de NMB induzido pela administração de <i>atracurium</i>
\mathcal{RCA}_{48}	amostra constituída por $(\alpha_i, \gamma_i), i = 1, \dots, 48$ quando o agente NMB usado é o <i>atracurium</i>
\mathcal{RCP}	base de dados real de DoA induzida pela administração do hipnótico <i>propofol</i> e do analgésico <i>remifentanil</i>
\mathcal{RCR}_A	base de dados real do nível de NMB induzido pela administração de sucessivos <i>bolus</i> de <i>rocuronium</i>
\mathcal{RCR}_B	base de dados real do nível de NMB induzido pela administração de um <i>bolus</i> inicial de <i>rocuronium</i> seguido de infusão contínua
\mathcal{RCR}	base de dados real do nível de NMB induzido pela administração de <i>rocuronium</i>
\mathcal{RCR}_{49}	amostra constituída por $(\alpha_i, \gamma_i), i = 1, \dots, 49$ quando o agente NMB usado é o <i>rocuronium</i>

Definições

Símbolo	Descrição
BN	distribuição Normal Bivariada
LN	distribuição LogNormal
N	distribuição de probabilidade Normal ou Gaussiana
U	distribuição Uniforme
<i>bolus</i>	grande quantidade de fármaco administrado num curto intervalo de tempo

1. Introdução

Mathematics is the language with which God has written the universe.

Galileo Galilei (1564-1642)

That is the essence of science: ask an impertinent question, and you are on the way to a pertinent answer.

J. Bronowski (1908-1974)

Se a curiosidade e a necessidade que o Homem sente de compreender os fenómenos que ocorrem no Universo são os propulsores do avanço científico, a matemática, por seu lado, é considerada desde há séculos, por diversos cientistas, como a ferramenta imprescindível para a compreensão desses mesmos fenómenos.

Os métodos desenvolvidos e os estudos apresentados nesta tese resultam da necessidade de encontrar respostas e soluções para os diferentes desafios identificados na área da anestesia. A índole destes problemas conduz, necessariamente, à aplicação, adaptação e conjugação de diferentes métodos e modelos das diversas áreas da matemática.

A dor é uma sensação que, desde sempre, esteve presente na vida dos animais e, em particular, na vida dos seres humanos. Apesar do uso de fármacos, como o ópio, reportar à época antes de Cristo, a sua autorização e utilização como anestésico é relativamente recente pois o risco de morte por sobredosagem era demasiado elevado. O estudo das propriedades sedativas desse e de outros fármacos, bem como a sua administração para obtenção de um estado adequado de profundidade de anestesia (DoA), constitui hoje uma das áreas específicas da Medicina, a Anestesia. Atualmente, não só existem mais fármacos com propriedades anestésicas como também a sua aplicação clínica já faz parte da rotina da maioria dos procedimentos médicos. Desde a sua administração como sedativos em exames clínicos à sua aplicação na anestesia geral nas cirurgias, estes fármacos tornaram-se indispensáveis para o bem estar do paciente quando este fica sujeito a ações invasivas às quais se associa desconforto ou dor.

Na história da anestesia a substância mais utilizada até aos nossos dias é extraída da papoila do ópio (*Papaver somniferum*) e dela derivaram produtos como o ópio, a morfina e a heroína. A primeira referência à papoila do ópio data de 3400 a.C. e regista o seu cultivo por parte dos Sumérios. Ainda na Antiguidade, cerca de 1543 a.C., aparece em textos médicos egípcios (Cammack, 2013) referências a um novo fármaco, ao extrato de salgueiro, precursor da aspirina (ácido acetilsalicílico). As referências prematuras a fármacos não significaram uma rápida evolução na aplicação dos mesmos pois, apesar dos alquimistas árabes durante os séculos XII e XIII já empregarem a esponja soporífera — esponja embebida em haxixe, ópio e outras ervas aromáticas — para induzir um estado de inconsciência, os meios mais comuns de anestesia durante a Idade Média ainda eram o recurso a elevadas quantidades de álcool ou a algum ópio, ou, em alternativa à anestesia, davam um pedaço de madeira aos pacientes para estes morderem (Hirts, 2005), métodos estes muito primitivos quando comparados com a anestesia atual (Hirts, 2005). Só no final do século XVIII, com a descoberta do óxido nitroso por Joseph Priestly, é que ocorreu a revolução da anestesia e a sua evolução adquiriu uma forma exponencial. A importância dessa descoberta só se concretizou no início do século XIX quando Humphrey Davy realizou algumas experiências fisiológicas com esse gás, mas só 45 anos mais tarde, em 1844, é que o óxido nitroso foi utilizado como anestésico por Gardner Colton e Horace Wells (Hirts, 2005). Desde então mais fármacos foram surgindo, bem como diferentes meios de administração dos mesmos.

A prática anestésica sofreu uma grande mudança com a introdução, em 1930, de agentes anestésicos intravenosos, *iv*. Apesar de inicialmente a anestesia *iv* parecer ideal, rapidamente se formou a consciência de que a sua administração só deve ser feita por um médico experiente e que, quer a ausência de meios para avaliação dos efeitos quer de métodos adequados para a recuperação dos pacientes, levariam a situações críticas (Hirts, 2005). Atualmente, com a evolução tecnologia para administração *i.v.* e a introdução de outros fármacos, a segurança do paciente é o fator que condiciona e motiva a evolução da anestesia.

When the first ambulatory surgical center was opened in 1970, the risk of a relatively healthy patient dying within 24 hours of an anesthetic and surgical procedure was approximately 1 in 10,000 cases. In the subsequent four decades, that risk has decreased at least 25-fold; the best estimates now suggesting that the frequency is 1 in 250,000 cases. This improvement in surgical patient safety is one of the great achievements in modern medicine.

Dramatic? Absolutely! As good as it can get? Absolutely not!

(Mark A. Warner, Dec 2011)

1.1 Motivação

Os fármacos utilizados na prática anestésica, com base no efeito fisiológico que induzem no paciente, são divididos em três categorias: hipnóticos, opioides e bloqueadores neuromusculares. A função dos hipnóticos é induzir a perda de consciência; a dos opioides é a analgesia — que em conjunto com os hipnóticos são responsáveis pela profundidade da anestesia, DoA — e a função dos bloqueadores neuromusculares é induzir o bloqueio neuromuscular (NMB) ou paralisia muscular. Deste último tipo de fármacos, os mais frequentemente utilizados na prática anestésica são o *atracurium* e o *rocuronium*. Estes são agentes NMB não despolarizantes de duração intermédia e o seu efeito é medido numa escala de 0% a 100% e designado por nível de relaxamento neuromuscular ou nível de NMB. Dos hipnóticos, o *propofol* — introduzido na prática anestésica em 1986 — é muito utilizado na sedação de pacientes adultos quando submetidos a intervenções assim como nos cuidados intensivos. É, atualmente, considerado o fármaco mais adequado para a anestesia totalmente intravenosa (TIVA), *i.e.*, para a indução e manutenção da DoA (Absalom e Struys, 2007). Como este fármaco induz inconsciência no paciente, é usual mas não consensual o recurso ao sinal BIS (*Bispectral index*) como medida do seu efeito. O sinal BIS resulta da análise do eletroencefalograma (EEG) do paciente por aplicação de um algoritmo e está compreendido entre 0 (sem atividade cerebral) e 100, sendo geralmente de 97.7 o valor registado antes do paciente ser anestesiado.

O efeito fisiológico induzido no paciente pela administração de uma dose — quantidade de fármaco por quilograma — depende, por exemplo, das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas (PK/PD) (Absalom e Struys, 2007). A Farmacocinética estuda os processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação do fármaco pelo organismo. Já a Farmacodinâmica estuda as alterações bioquímicas ou fisiológicas do fármaco que modificam as funções celulares, os mecanismos dessas alterações e os seus efeitos no organismo. A primeira referência aos modelos PK/PD apareceu no trabalho de Segre (1968) com a introdução do conceito de compartimento. Estes modelos têm subjacente a ideia do corpo como um conjunto de compartimentos (Bailey e Haddad, 2005), entre os quais pode ou não ocorrer transferência de fármaco. Eles descrevem, para uma determinada dose de fármaco, a evolução ao longo do tempo quer da concentração plasmática (C_p) quer da concentração de efeito (C_e). A modelação deste efeito pode ser feita por um sistemas de equações diferenciais onde o volume dos compartimentos e as taxas de transferência do fármaco entre os compartimentos são parâmetros do sistema. O facto destes modelos preverem uma evolução das concentrações ao longo do tempo muito semelhante a uma combinação de funções exponenciais decrescentes, com amplitude e tempos de decaimento das diferentes compo-

nentes função dos parâmetros do modelo, tem colocado problemas na identificação dos seus parâmetros (Gelman et al., 1996). Para contornar esse problema, é usual o recurso a alguns pressupostos que impõe restrições aos parâmetros, permitindo assim a identificação do modelo. Os modelos PK/PD, clinicamente aceites para os fármacos — obtidos a partir de estudos em populações habitualmente pequenas e publicados em registos da especificidade — ou são modelos empíricos ou são modelos baseados na fisiologia. Os modelos empíricos são aqueles que são obtidos por ajuste de um modelo compartimental às concentrações plasmáticas obtidas das amostras sanguíneas recolhidas do indivíduo. Já a construção dos modelos farmacocinéticos com base na fisiologia é baseada nos conhecimentos biológicos, químicos e físicos do processo. Estes modelos, PK/PD, têm a vantagem de os seus parâmetros terem significado fisiológico; no entanto, têm a desvantagem de usarem concentrações plasmáticas medidas em diferentes instantes para, quando possível, proceder à identificação dos parâmetros do modelo, o que implica a recolha de diversas amostras de sangue do paciente e processamento do mesmo.

O facto dos modelos PK/PD serem modelos determinísticos tem ainda associada a desvantagem de não representarem a população mas sim um indivíduo e, geralmente, o indivíduo médio. Este inconveniente torna-se um problema quando o objetivo do modelo é estudar estratégias mais adequadas à população. Como se exemplifica, na figura 1.1, através da representação do nível do relaxamento neuromuscular induzido pela administração de uma mesma dose de *atracurium* a 84 pacientes (—) e o correspondente perfil médio (—). Este é um problema ainda em aberto na anestesia, *i.e.*, a proposta de modelos que representem adequadamente não só as características interindividuais como também a grande variabilidade observada nos efeitos fisiológicos induzidos por uma mesma dose de fármaco a diferentes pacientes. Um modelo populacional é importante para o estudo de um sistema sempre que a experimentação é difícil, dispendiosa ou simplesmente impossível na prática clínica. O modelo deve representar fielmente o sistema real, para que todas as conclusões derivadas dele sejam fiáveis, evitando, assim, decisões erradas (Law e McComas, 2001). A investigação na área da anestesia deve, pois, ser apoiada por bons modelos de simulação devido às características específicas do problema a ser resolvido. Além disso, o ambiente clínico e as questões de segurança do paciente levam a uma grande variedade de situações que devem ser tidas em consideração, e para isso são necessários estudos exaustivos.

Apesar da grande evolução científica e tecnológica que a anestesia teve nas últimas décadas, ainda muito há a fazer, nomeadamente, no que diz respeito à previsão da dose de fármaco adequada a cada paciente, *i.e.*, no que diz respeito à determinação da dosagem ótima a administrar a cada paciente para obtenção de um efeito predeterminado. Se é verdade que, atualmente, a anestesia é mais segura, também é verdade que mais e mais pessoas são se-

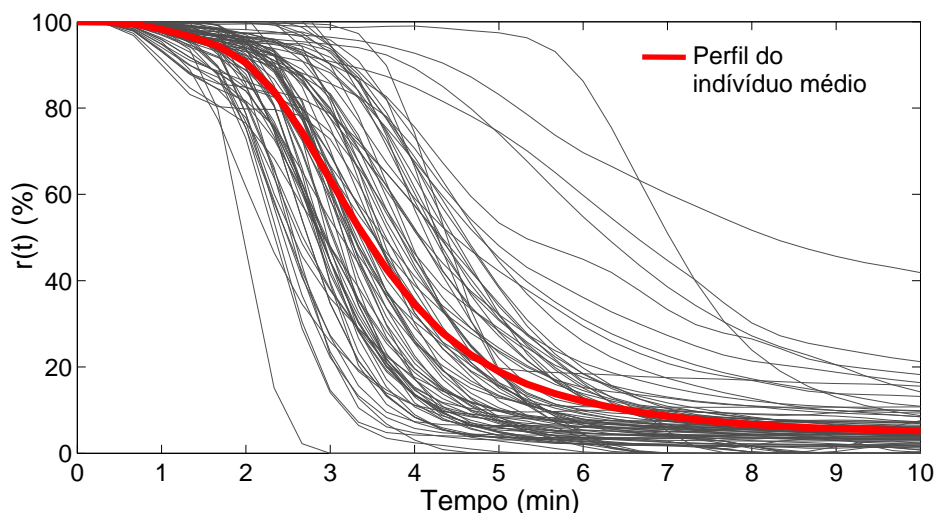


Figura 1.1: Nível de NMB registado para os 84 pacientes submetidos a anestesia geral por administração, em $t = 0$, de um bolus de *atracurium* (—) e o perfil do nível de NMB do indivíduo médio (—).

dadas e/ou anestesiadas e que muitas delas são-no mais do que uma vez na vida. Devido aos efeitos secundários associados a uma sub ou sobredosagem, é preocupação atual individualizar a dosagem dos fármacos de modo a que esta permita ao paciente atingir e manter de forma estável o estado fisiológico adequada a cada tipo de intervenção. Na figura 1.2(a) está representado o registo da dosagem de *atracurium*, $u(t)$, obtido por um sistema de controlo em malha fechada, Hipocrates (Mendonça et al., 2004), plataforma de software para induzir e manter um determinado nível de NMB no paciente. Na figura 1.2(b) está representado o nível de NMB, $r(t)$, induzido no paciente por essa dosagem.

Da análise desta figura pode-se constatar que, apesar destes dados corresponderem aos registos recolhidos aquando da utilização de um sistema de controlo clinicamente aceite, o nível de NMB mantém-se em valores próximos de 10%, mas não de forma estável, e que o sistema de controlo para o conseguir necessitou de administrar *atracurium* a uma taxa que oscilou bastante, sendo que atingiu o valor mínimo próximo de zero e o valor máximo perto de $20 \mu g \text{ kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. É pois necessário conseguir prever a dosagem adequada ao paciente para que ele atinja e mantenha determinado estado fisiológico predefinido pelo anestesista, evitando, assim, não só as sub e sobredosagens mas também as grandes flutuações da dosagem decorrentes das diversas tentativas para determinar a dose adequada, quer por parte do anestesista quer por parte dos sistemas de controlo. Como é compreensível, o desenvolvimento de uma estratégia para estimar a dose de fármaco a administrar a cada paciente, por forma a induzir o estado fisiológico desejado, terá de ser feito com recurso à

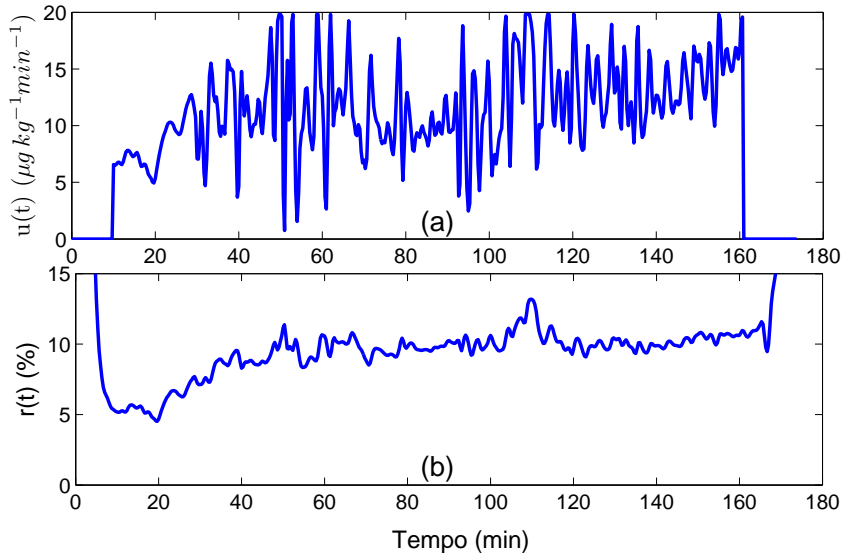


Figura 1.2: Perfil da dosagem de *atracurium* $u(t)$, representado em (a), obtida por uma sistema de controlo em malha fechada, e em (b) o correspondente nível de NMB, $r(t)$, por ela induzido, para um caso clínico registado.

simulação com base num modelo populacional, quer por questões éticas quer por questões relacionadas com a segurança dos pacientes.

Se para o agente NMB *atracurium* existe um sistema de controlo clinicamente aceite para administração do fármaco em malha fechada o mesmo não se verifica para o hipnótico *propofol*. Normalmente, as infusões de *propofol* são controladas manualmente com base na posologia e na experiência do anestesista. Todavia, vários métodos, algoritmos e dispositivos têm sido propostos a fim de obter uma previsão fiável da dose para alcançar um efeito desejado. Assim, hoje em dia um dispositivo assistido por computador para uma infusão controlada, o *Target Control Infusion* (TCI), é utilizado na administração contínua de *propofol*, numa variedade de procedimentos anestésicos e de cenários. Este dispositivo comercial é uma bomba de perfusão que administra o *propofol* de acordo com a farmacocinética do modelo do mesmo, assumindo os parâmetros médios obtidos a partir de amostras populacionais e algoritmos de controlo de infusão (Absalom e Struys, 2007), a fim de obter uma concentração pretendida, C_T , predefinida. A precisão do sistema TCI, na administração de *propofol* por forma alcançar a C_T programada, já foi de algum modo avaliada e os resultados publicados (Glen, 1998; Gray e Kenny, 1998). Em particular, Swinhoe et al. (1998) e Fechner et al. (1998) avaliaram o comportamento do TCI para prever a dose da taxa de infusão de *propofol*, e ambas as obras consideraram o seu desempenho aceitável para fins clínicos. Alguns estudos (Passot et al., 2002; Struys et al., 1997) compararam o perfil clínico da infusão controlada de *propofol* pelo sistema TCI com o das infusões manualmente controladas, mas a sua eficácia

comparativa permanece controversa (Leslie et al., 2008).

No decorrer da intervenção clínica, para cada fármaco é feito o acerto da dose a administrar ao paciente com base na monitorização dos sinais fisiológicos que caracterizam e quantificam o estado do paciente. Apesar de já existirem sistemas de controlo, clinicamente aceites, para alguns fármacos — como é o caso do sistema Hipocrates (Mendonça et al., 2004) para o agente bloqueador neuromuscular *atracurium* e do sistema TCI para o hipnótico *propofol* — estes continuam a apresentar alguns problemas, seja porque os sinais fisiológicos apresentam muito ruído seja porque ainda não foi possível quantificar de modo adequado o estado fisiológico do paciente (Duarte e Saraiva, 2009).

Relativamente aos sinais fisiológicos é necessário, não só, que quantifiquem o efeito fisiológico induzido pela administração dos fármacos de forma mais precisa para que não conduzam a conclusões erradas, mas, também, que sejam os mais adequados para traduzir o estado fisiológico do paciente. Isto significa que para além de melhorar o modo como é quantificado o DoA é necessário, também, obter filtros que, simultaneamente, estejam direcionados para este tipo de sinais fisiológicos, e que introduzam um atraso suficientemente pequeno para que a sua aplicação em tempo real seja adequada, quer para uso por parte do anestesista quer para incorporar nos sistemas de controlo automático.

1.2 Contribuições principais

1. Neste trabalho desenvolveu-se uma metodologia para criar e validar modelos populacionais para o nível de NMB induzido pela administração de *atracurium* e pela administração de *rocuronium*. Estes modelos populacionais servem:

- como modelos de simulação em diversos estudos de que é exemplo o trabalho apresentado nesta tese para a previsão da dose individual de *atracurium* por forma a induzir e manter um relaxamento neuromuscular de 10% - capítulo 4;
- como modelos estocásticos que permitem a identificação em tempo real dos parâmetros do sistema bem como do estado do sistema, *i.e.*, simultaneamente, filtrar o sinal e identificar os parâmetros do sistema com base em técnicas de *data assimilation* para o nível de relaxamento neuromuscular - capítulo 5;
- como modelo a usar em estudos que procurem estratégias de administração de fármaco mais adequadas à população.

A metodologia adotada para obtenção destes modelos constitui, por si só, uma valiosa ferramenta na obtenção de outros modelos populacionais, quer porque se dispõe de

diferentes populações, quer porque existem outros fármacos com características semelhantes aos dois agentes NMB usados. Deste trabalho resultou uma comunicação oral, a publicação de um artigo num jornal internacional e a preparação de um outro:

- C. Rocha, M. E. Silva e T. Mendonça, “Modelos de simulação para bloqueio neuromuscular: uma análise estatística”, em *XIX Congresso Anual da SPE*, Nazaré, Setembro 2011.
- C. Rocha, T. Mendonça e M. E. Silva, “Modelling Neuromuscular Blockade: a stochastic approach based on clinical data”, *Mathematical and Computer Modelling of Dynamical Systems*, **19**(6): 540–556, 2013 (Publicado *on-line* a 28 de Maio 2013).
- C. Rocha, M. M. Silva, T. Mendonça e M. E. Silva, “Population model for the relaxant level induced by *rocuronium*”, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences* (Em preparação).

2. O protocolo seguido pelos anestesistas, no que diz respeito à administração dos agentes NMB, consiste habitualmente em administrar um *bolus* (grande quantidade de fármaco administrada num curto espaço de tempo) inicial, e com base na evolução temporal da sua resposta a essa administração e na experiência do anestesista este decide qual a quantidade de agente NMB a administrar ao paciente e vai ajustando tantas vezes quantas as necessárias para que este atinja determinado estado fisiológico — mas, regra geral, opta por administrar sucessivos *bolus* do agente NMB ao paciente. No caso do fármaco ser administrado por um sistema de controlo em malha fechada, este, inicialmente, guia-se por medidas estimadas com base na resposta do paciente ao *bolus* inicial e depois vai ajustando a dose ao longo do tempo para estabilizar o nível de NMB do paciente num valor predeterminado.

Neste trabalho foi desenvolvida uma metodologia que determina e identifica as variáveis que caracterizam as diferentes respostas de um sistema a uma mesma entrada. A sua aplicação no âmbito da anestesia resultou num conjunto de preditores que permitem estimar em tempo real a dose para administração contínua intravenosa. Neste contexto, obtiveram-se modelos de previsão da dose de *atracurium* a administrar ao paciente, u_{ss} (dose em estado estacionário), por forma a atingir e manter um predeterminado nível de NMB. Estes modelos foram obtidos com base nos 10 primeiros minutos da resposta a um *bolus* inicial de $500 \mu g kg^{-1}$. No âmbito deste estudo resultou uma comunicação oral e uma submissão:

- C. Rocha, M. E. Silva e T. Mendonça, “Uma abordagem não paramétrica à previsão da dose individualizada de *atracurium*.”, em *XXI Congresso Anual da SPE*,

Aveiro, 29 Novembro a 2 de Dezembro 2013.

- C. Rocha, T. Mendonça e M. E. Silva, “On-line *atracurium* dose prediction: a non-parametric approach.” (Submetido).

3. O sistema TCI é considerado, de um modo geral, uma mais valia para os anestesistas pois auxilia-os na administração do hipnótico *propofol* já que podem fixar previamente a dose a administrar ou a concentração que se pretende atingir. Contudo, a taxa de infusão do *propofol* é calculada com base em modelos PK/PD, e estes admitem diferentes perfis de dosagem como solução para a obtenção de determinado estado fisiológico. Isto significa que a taxa de infusão do *propofol* administrada ao paciente ao longo do tempo não depende só do modelo PK/PD selecionado pelo anestesista mas depende também do algoritmo implementado no software. O facto de não ser permitido o acesso a esses algoritmos condiciona o desenvolvimento de estudos no sentido de criar um sistema de controlo em malha fechada por monitorização de sinais fisiológicos, como, por exemplo, o BIS.

Neste trabalho propõe-se um modelo linear para determinar a taxa de infusão de *propofol* que é desenvolvido e testado por recurso a uma base de dados de sedação recolhida com um sistema TCI programado com o modelo de Schnider. Este modelo linear reproduz com sucesso o correspondente desempenho do TCI. O facto de existir um modelo linear que estime a taxa de infusão em função da concentração de efeito pretendida e dos atributos físicos do paciente, abre a porta ao desenvolvimento de sistemas de controlo em malha fechada com base no modelo linear. No âmbito deste estudo resultaram as seguintes publicações:

- C. Rocha, T. Mendonça, M. de Oliveira and M. E. Silva, “A Linear Model for Estimating Propofol Individualized Dosage”, em *8th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems* (2012), 8: 337–342, IFAC-PapersOnline, Elsevier, 2012.
- C. Rocha, T. Mendonça and M. E. Silva, “Individualizing propofol dosage: a multivariate linear model approach”, *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. DOI: 10.1007/s10877-013-9510-1.

4. Sendo a qualidade do sinal, que quantifica o estado fisiológico do paciente, ou o efeito do fármaco, um fator importante quer para auxiliar o anestesista, quer para usar num sistema de controlo, é fundamental ter filtros adequados ao sinal, que não lhe introduzam atrasos significativos, para poderem ser aplicados em tempo real.

Um filtro não linear por recurso a métodos de *data assimilation* é apresentado e a sua aplicação é contextualizado no caso do NMB. Este filtro usa a equação de Liouville,

ou equação de Fokker-Planck com termo de difusão nulo, para determinar a evolução temporal da função densidade de probabilidade conjunta dos estados do sistema, permitindo com base nas leis Bayesianas, não só determinar os estados do paciente como obter estimativas dos parâmetros do sistema em tempo real. Da aplicação deste algoritmo resulta, simultaneamente, um filtro para o sinal do nível de NMB e um método de identificação paramétrica que atualiza as estimativas a cada observação obtida. No âmbito deste estudo resultaram as seguintes comunicações e subseqüentes publicações:

- C. Rocha, João M. Lemos, T. Mendonça e M. E. Silva. “Probabilistic description of model set response in neuromuscular blockade”, em *18th International Conference on Systems Science*, Polónia, 10-12 de Setembro, 2013.
- C. Rocha, João M. Lemos, T. Mendonça e M. E. Silva. “Probabilistic description of model set response in neuromuscular blockade”, *Advances in Systems Science*, Springer International Publishing, **240**: 405–414, 2014 (Já publicado online).
- João M. Lemos, C. Rocha, T. Mendonça e M. E. Silva. “A Nonlinear Continuous-Discrete Filter with Model Parameter Uncertainty and Application to Anesthesia”, em *52nd IEEE Conference on Decision and Control (CDC2013)*, IEEE editores, Florence, Itália, 10-13 de Dezembro, 2013.

1.3 Estrutura da tese

Esta tese tem por objetivo global desenvolver metodologias e modelos dos quais resultem soluções para problemas concretos identificados na anestesia. Como no contexto desta tese todos os processos partem do particular para o geral, este primeiro capítulo é dedicado ao enquadramento de toda a envolvente em análise. Um breve resumo da evolução da anestesia no que diz respeito aos fármacos existentes e clinicamente usados é apresentado neste capítulo, bem como algumas noções elementares sobre anestesia. O desenvolvimento de informação mais pormenorizada sobre o processo ou sobre os sistemas dinâmicos aqui em estudo será feito nos capítulos subseqüentes, e quando tal informação auxiliar a compreensão do trabalho.

Atendendo a que quase todo o trabalho desenvolvido nesta tese emprega os registos de três bases de dados recolhidas no bloco operatório durante as intervenções clínicas, o capítulo 2 é dedicado à descrição das principais características dos pacientes e dos registos obtidos durante a intervenção clínica, bem como dos processos de obtenção das bases de dados.

No capítulo 3 são propostos modelos populacionais que relacionam a evolução do nível NMB com a dose de fármaco administrada ao paciente. Nesse capítulo, expõe-se o modo como é obtida a amostra e os testes a ela aplicados, bem como, a análise efetuada à saída do modelo, pois, estes procedimentos são etapas do processo importantes para a validação dos modelos populacionais propostos para o nível NMB induzido pelos fármacos *atracurium* e *rocuronium*; daí, a especial atenção que lhes é dedicada.

No capítulo 4 são propostos modelos de previsão da dose de fármaco adequada ao paciente a ser administrada ao longo do tempo, por forma a que este atinja e mantenha determinado estado fisiológico. No caso do agente NMB *atracurium*, são usadas duas estratégias para a obtenção dos modelos e os resultados respetivos comparados. Os modelos de previsão da dose u_{ss} resultantes para o fármaco *atracurium* baseiam-se na resposta a um impulso que, neste caso, corresponde aos primeiros dez minutos do registo da resposta do paciente a um *bolus* de $500 \mu g \text{ kg}^{-1}$. Já no caso do hipnótico *propofol*, a previsão da dose é feita *a priori*, i.e., no modelo é introduzida a concentração de efeito que se pretende que o paciente atinja bem como os seus atributos físicos e este prevê a dose que deve ser administrada ao longo do tempo. Este modelo, apesar de prever a dosagem tal como o TCI faz com os modelos de Marsh e Schnider, tem a vantagem de ser um modelo linear o que faz dele uma mais valia para futuras aplicações em sistemas de controlo em malha fechada e permite a sua aplicação a partir de um PC portátil.

Sistemas dinâmicos com parâmetros que apresentam variabilidade interindividual e que podem ser variantes ao longo do tempo têm sido objeto de diversos estudos, quer na área de controlo quer na de identificação paramétrica. No caso do sistema dinâmico que representa a evolução do nível de NMB ao longo do tempo em função da dose administrada, pode-se assumir — com base no modelo populacional desenvolvido no capítulo 3 — que os parâmetros do modelo são constantes no tempo e que é conhecida a sua distribuição conjunta inicial. Esta informação é usada no capítulo 5 para, com base na equação de Fokker-Planck, determinar a evolução temporal da densidade conjunta dos estados e, finalmente, estimar estados e parâmetros em tempo real aplicando as leis Bayesianas e a relação entre as observações e os estados do sistema. Este filtro, baseado em técnicas de *data assimilation*, é de aplicação geral. A sua potencialidade é explorada por aplicação em casos sintéticos e no caso, particular, do nível NMB induzido pela administração do *atracurium*.

Finalmente no capítulo 6 são apresentadas considerações finais e propostas de trabalho futuro.

Os métodos e estudos apresentados foram implementados em diversos ambientes de trabalho: Eviews, Stata, MATLAB e R. Assim, ao longo dos capítulos será feita a identificação do ambiente de trabalho usado sempre que tal informação seja considerada pertinente.

2. Descrição das bases de dados

Errors using inadequate data are much less than those using no data at all.

Charles Babbage (1792-1871)

Se os resultados obtidos com base em dados reais são importantes, não menos importante é a informação das características dessas bases de dados, pois a validade dos resultados está dependente das condições em que os mesmos são obtidos. A informação contida neste capítulo é relevante não só para validar os resultados mas também para se perceber alguns procedimentos nas metodologias desenvolvidas nos capítulos que se seguem.

São três as bases de dados reais disponibilizadas para os trabalhos desenvolvidos nesta tese. Duas dizem respeito ao nível de NMB induzido por dois agentes distintos, o *atracurium* e o *rocuronium*, e a terceira diz respeito ao índice de inconsciência (DoA) induzido pela administração do hipnótico *propofol* e em alguns casos também do analgésico *remifentanyl*.

2.1 Bloqueio neuromuscular

O nível do NMB é monitorizado a partir do estímulo de um nervo periférico ulnar na mão do paciente com uma sequência de quatro estímulos supramáximos ou “train-of-four” (TOF) e registado por um eletromiograma (EMG) (Lago et al., 1998). A variável registada, $r(t)$, está normalizada entre 0% (paralisia total) e 100% (completa atividade neuromuscular), e o seu registo é feito a cada 20 segundos. Esta variável é na realidade uma estimativa do nível do NMB e é obtida por aplicação de um filtro mediano de três observações seguido de um filtro FIR de quinta ordem com frequência de corte de 0.15 Hertz. Este filtro encontra-se por defeito programado no sistema *Hippocrates* (Mendonça et al., 2004) usado para administração automática do relaxante neuromuscular.

2.1.1 Atracurium

Esta base de dados, daqui em diante designada por \mathcal{RCA} , é constituída pelo registo de 84 pacientes submetidos a anestesia geral — 43 do género masculino (M), 38 do género feminino (F) e 3 cujo género não foi registado.

Algumas das estatísticas descritivas das características dos pacientes, no que diz respeito à idade e ao peso, estão registadas na tabela 2.1.

Tabela 2.1: Estatísticas descritivas das características dos pacientes da base de dados do nível de NMB induzido pela administração de *atracurium*

Característica do paciente	Grupo	Min.	Max.	Média	CV (%)
Idade (anos)	total	15	92	58.3	28
	M	18	82	61.8	25
	F	15	92	54.4	30
Peso (<i>kg</i>)	total	39	94	68.6	17
	M	39	94	71.5	18
	F	45	90	65.4	16

$$CV(\%) = \text{desvio padrão}/\text{média} \times 100$$

É prática clínica corrente administrar um *bolus* de *atracurium* de $500 \mu\text{g kg}^{-1}$ no início da cirurgia com o objetivo de induzir um rápido decréscimo do nível de NMB para os clínicos procederem à fase de intubação. O nível de NMB registado, $r(t)$, para os 84 pacientes encontra-se representado na figura 2.1. Nesta base de dados, dez minutos após a administração do *bolus* inicial de *atracurium*, é o sistema de controlo em malha fechada, Hipocrates, que automaticamente determina a dosagem do fármaco para que o nível de NMB siga o valor de referência de 10%.

Este protocolo de dosagem do fármaco, administração de um *bolus* inicial seguido de infusão contínua, conduz à divisão da resposta do paciente, $r(t)$, em três fases distintas tal como é ilustrado na figura 2.2:

- *fase 1* – a fase de indução, que corresponde ao intervalo de tempo entre a administração do *bolus* inicial e o instante em que é de novo administrado mais fármaco, t^* . É de salientar que não é administrado automaticamente mais fármaco sem que já tenham decorrido pelo menos 10 minutos desde a administração do *bolus* inicial, e essa nova administração ocorre quando o paciente começa a recuperar;
- *fase 2* – a fase de transição, que está compreendida entre os instantes t^* e 75 minutos (tempo para o qual a referência a seguir atinge o estado estacionário; considerado também consensual entre os anestesistas) decorridos desde a administração do *bolus* inicial;

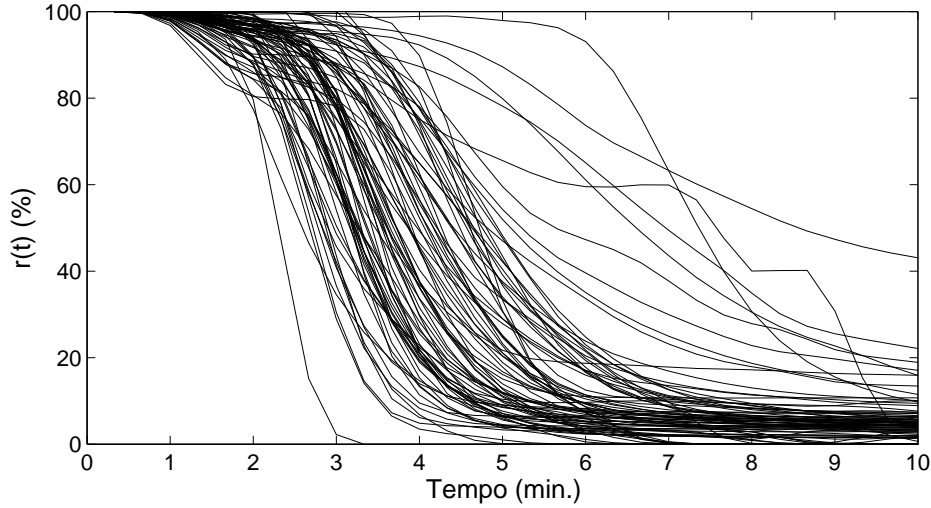


Figura 2.1: Resposta individual à administração inicial do *bolus* de $500 \mu\text{g kg}^{-1}$ de *atracurium*: 84 casos do nível de NMB, $r(t)$, induzido pela administração de *atracurium*.

- *fase 3* – finalmente a fase em estado estacionário, que começa 75 minutos após o início da administração do *bolus* inicial e termina quando finaliza a administração do fármaco, t_f .

Na tabela 2.2 encontram-se registadas algumas estatísticas descritivas das variáveis referentes à intervenção clínica: a duração da intervenção, o valor médio da dose administrada após os 75 minutos — instante a partir do qual se considera que o paciente atingiu o estado estacionário. De referir que a dose média a partir desse instante é uma estimativa da dose em estado estacionário, u_{ss} — e o valor médio de $r(t)$ após os 75 minutos. É de notar que o uso do sistema de controlo em malha fechada com o objetivo de manter $r(t)$ no valor de referência justifica o baixo valor do coeficiente de variação de $r(t)$ em estado estacionário (inferior a 10%).

2.1.2 Rocuronium

A base de dados do NMB induzido pela administração do *rocuronium*, designada por \mathcal{RCR} , é constituída por 136 registos de pacientes submetidos a anestesia geral. No entanto, o tipo de dosagem adotada divide esta base de dados em dois grupos: o grupo (constituído por 67 casos) que recebeu o fármaco por administração de sucessivos *bolus* (\mathcal{RCR}_A) e o grupo (constituído por 69 casos) ao qual foi administrado o fármaco por infusão contínua (\mathcal{RCR}_B) após o *bolus* inicial de *rocuronium*.

As características físicas dos pacientes da base \mathcal{RCR}_B estão resumidas na tabela 2.3

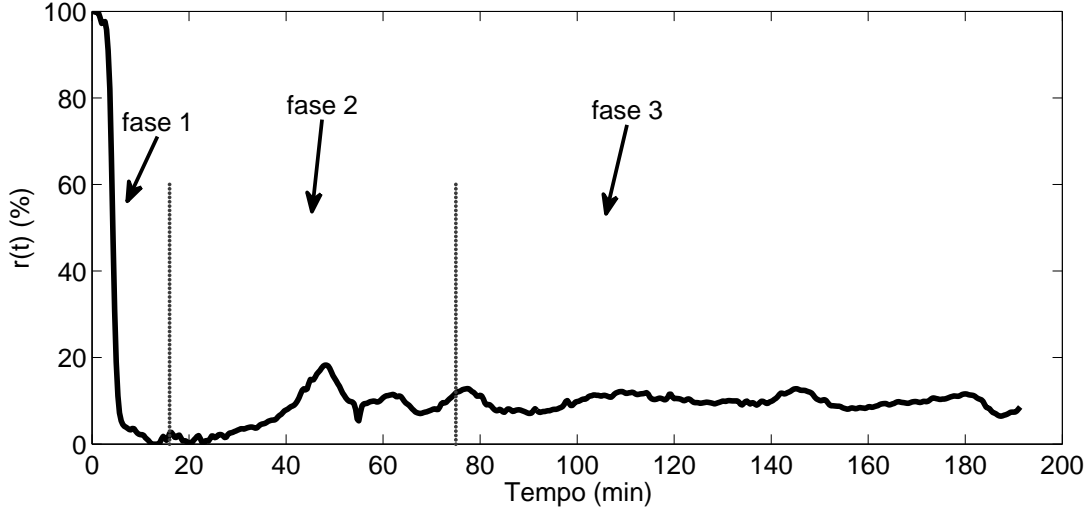


Figura 2.2: Nível de NMB observado num paciente, $r(t)$, e a identificação das três fases que o caracterizam: a fase de indução (fase 1), de transição (fase 2) e em estado estacionário (fase 3).

através de algumas estatísticas descritivas para as variáveis peso, idade e altura, quer para o conjunto das 34 pessoas do género masculino e 35 do género feminino quer para os dois géneros em separado. Quanto aos pacientes da base \mathcal{RCR}_A , como só a variável peso do paciente é que foi registada para todos os casos, não é possível apresentar as estatísticas descritivas deste grupo.

Ao contrário do protocolo seguido para a administração do agente NMB *atracurium*, o *bolus* inicial de *rocuronium* não está fixo, dependendo das condições cirúrgicas, p.e., a necessidade de uma rápida intubação leva à administração de uma dose superior deste fármaco. Como se pode ver pela função de densidade de probabilidade estimada da dose inicial — estimador de densidade pelo método do núcleo, assumindo núcleo gaussiano com 100 pontos igualmente espaçados (MATLAB 7.10.0 (R2010a)) — que está representada na figura 2.3. Nesta base de dados o *bolus* inicial variar de forma descontínua entre 240 e 1100 $\mu g\ kg^{-1}$, verificando-se que o valor de 600 $\mu g\ kg^{-1}$ sobressai como sendo o *bolus* inicial de *rocuronium* mais frequentemente administrado.

2.2 Profundidade da anestesia

Esta base de dados, daqui em diante designada por \mathcal{RCP} , foi recolhida pelo sistema TCI RugLoopII cujo software controla as doses de fármaco a administrar. No caso do *propofol*, usa o modelo PK/PD de Schnider (Schnider et al., 1999) e no caso do *remifentanyl* (analgésico utilizado em alguns dos pacientes), usa o modelo PK/PD de Minto (Minto et al., 1997).

Tabela 2.2: Estatísticas descritivas das variáveis da intervenção clínica para o nível de NMB induzido pela administração de *atracurium*.

Variáveis da intervenção clínica	Grupo	Min.	Max.	Média	CV (%)
Duração	total	1h04	6h52	3h09	40.0
	M	1h04	6h52	3h24	37.1
	F	1h26	6h02	2h56	41.9
$\hat{u}_{ss} (t > 75min)$ ($\mu g \text{ kg}^{-1} min^{-1}$)	total	3.9	20.8	8.0	42.6
	M	4.0	20.8	8.3	46.2
	F	3.9	15.3	7.6	37.4
$\bar{r}(t) (t > 75min)$ (%)	total	7.2	13.2	9.9	7.4
	M	7.2	13.2	9.9	8.9
	F	8.6	11.7	9.9	6.7

Tabela 2.3: Estatísticas descritivas das características dos pacientes da base de dados do nível de NMB induzido pela administração de *rocuronium*

Característica do paciente	Grupo	Min.	Max.	Média	CV (%)
Idade (anos)	total	33	81	63.2	19
	M	33	80	69.0	16
	F	36	81	61.3	21
Peso (<i>kg</i>)	total	40	110	68.8	19
	M	53	110	72.9	15
	F	40	94	64.7	21
Altura* (<i>cm</i>)	total	139	180	163.7	5
	M	155	180	170.1	4
	F	139	170	157.7	4

* Devido a uma falha humana não foi registada a altura de um dos pacientes do género M.

Esta base de dados, \mathcal{RCP} , é composta por 84 pacientes (56 são do género masculino (M) e 28 são do género feminino (F)) submetidos a endoscopias ultrassonográficas sob sedação e possível analgesia por administração de *propofol* e *remifentanil*. A DoA é monitorizada pelo sinal BIS (A-2000, v3.31 Covidien, USA). Na tabela 2.4 encontram-se registadas algumas estatísticas descritivas das informações sobre o género, a idade, o peso, a altura e a massa do corpo magra (LBM) do paciente contidas nos registos desta base de dados. No que diz respeito às variáveis da intervenção clínica e que descrevem o processo de sedação — como é o caso do volume total, da concentração de efeito, C_e , e da concentração pretendida e programada pelo anestesista, C_T , para o *propofol* — os registos são obtidos de 5 em 5 segundos. É importante referir que os volumes registados foram obtidos para a administração de uma solução de *propofol* de concentração 10 mg ml^{-1} .

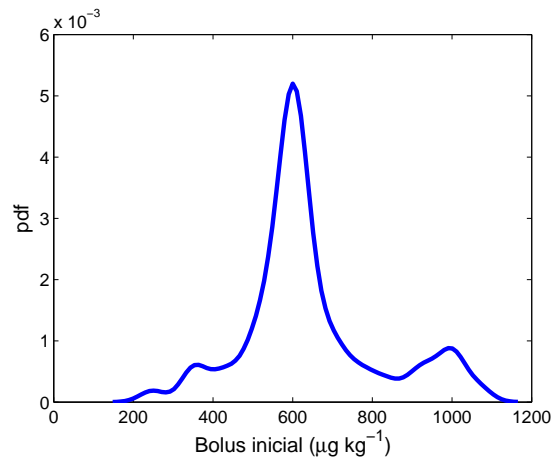


Figura 2.3: Função densidade de probabilidade do *bolus* inicial de *rocuronium* em $\mu g\ kg^{-1}$ estimada por recurso à base de dados \mathcal{RCR} .

Tabela 2.4: Estatísticas descritivas das características dos pacientes da base de dados da DoA induzida pela administração de *propofol*

Características do paciente	Grupo	Min.	Max.	Média	CV (%)
Idade (anos)	total	19	83	60.6	22.2
	M	35	82	61.2	20.4
	F	19	83	59.5	25.8
Altura (cm)	total	145	192	166.9	5.7
	M	151	192	171.4	4.5
	F	145	165	158.0	3.4
Peso (kg)	total	41	119	69.9	20.6
	M	53	119	72.5	19.7
	F	41	90	64.7	20.5
LBM ¹ (kg)	total	32.7	76.1	51.89	17.1
	M	44.3	76.1	56.21	13.0
	F	32.7	50.4	43.26	9.5

As C_T programadas para o *propofol* estão compreendidas entre 0.5 e 4.7 $\mu g\ ml^{-1}$ e apresentam um valor médio de 2.2 $\mu g\ ml^{-1}$ e um desvio padrão de 0.65 $\mu g\ ml^{-1}$. No entanto, só foram 27 os diferentes valores programados os quais passa-se a referir como 27 grupos ou *clusters*. Em 46 dos 84 casos a C_T programada para o *propofol* foi reajustada ao longo da intervenção clínica até um máximo de 11 vezes, como está descrito na tabela 2.5. Isto significa que para alguns pacientes foi necessário administrar *bolus* adicionais para além do *bolus* inicial. Nos 38 pacientes em que não houve reajustamento de C_T do *propofol* verificou-se que as concentrações 1.5, 2.0 e 3.0 $\mu g\ ml^{-1}$ foram as mais programadas, respetivamente, 11, 14 e 8 vezes. É de notar que o volume total de fármaco, dos *bolus* injetados, varia entre 0.446 *ml* e 5.48 *ml*, e são injetados por sucessivos impulsos num intervalo de tempo que pode chegar a vários minutos, sendo que, de agora em diante, esse intervalo de tempo é representado por $\Delta t_{bolus} \in [0.17, 1.08]min$. O tempo de administração do *propofol* foi, em média, de 56 minutos com um mínimo de 16 minutos e um máximo de 116 minutos. A 7 dos 84 pacientes não lhes foi administrado o analgésico *remifentanil* e para os restantes 77 pacientes a C_T do *remifentanil* foi programada para valores dentro do intervalo [0.5;3.5] $ng\ ml^{-1}$.

Tabela 2.5: Distribuição do número de diferentes C_T programadas para o *propofol* para cada paciente (n C_T).

n C_T	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
n pacientes	38	9	6	10	8	1	5	0	4	1	2

¹LBM (Hallynck et al., 1981) definido como

$$LBM = \begin{cases} 1.10 * Peso - 128 \frac{Peso^2}{Altura^2}, & \text{se do género M} \\ 1.07 * Peso - 148 \frac{Peso^2}{Altura^2}, & \text{se do género F} \end{cases}$$

3. Modelo populacional para o bloqueio neuromuscular

Although this may seem a paradox, all exact science is dominated by the idea of approximation.

Bertrand Russell (1872-1970)

A modelação matemática da dinâmica observada nas áreas da fisiologia e da medicina é efetuada desde há muitos anos e tem colocado muitos desafios técnicos e científicos. De facto, a fisiologia humana apresenta uma multiplicidade de funções complexas (Carson et al., 1998) assim como uma grande variabilidade interindividual que deve ser tida em conta quando se tenta arranjar representações apropriadas dos sistemas fisiológicos e clínicos. A modelação matemática tem-se tornado extremamente importante nestas áreas pois os modelos matemáticos podem, por exemplo, ser usados heurísticamente para testar hipóteses científicas alternativas assim como podem auxiliar na planificação de procedimentos, permitindo, através de simulações computacionais, ensaiar diferentes cenários com o objetivo de identificar aquele que poderá ser o procedimento mais adequado (Carson et al., 1998).

Os sistemas fisiológicos e clínicos têm sido modelados com recurso a dois tipos de abordagens: por ajuste aos dados recolhidos ou com base no processo em si. No primeiro caso, procuram-se expressões matemáticas que, adequadamente, se ajustem aos dados experimentais. No segundo caso, só é possível graças ao aumento dos conhecimentos físicos, químicos e biológicos que regem os mecanismos fisiológicos (incluindo dinâmicas físico-químicas, mecanismos de armazenamento e transporte e múltiplos tipos e níveis de processos de controlo). Estes modelos são tipicamente determinísticos, no sentido em que a sua evolução ao longo do tempo fica completamente definida pelo conhecimento das condições iniciais e dos parâmetros do modelo. Após a estimação dos parâmetros — com base nos

dados disponíveis para a identificação do modelo — estes são considerados como rigorosamente conhecidos. Assim, a população é representada por um único conjunto de parâmetros mas que representam, na realidade, apenas o indivíduo médio. Todavia, é reconhecido que este tipo de procedimento produz modelos que não conseguem representar a variabilidade biológica e fisiológica observada nos dados clínicos.

O processo de modelação proposto (Rocha et al., 2013b) neste capítulo permite reproduzir a variabilidade interindividual observada nos dados fisiológicos. Para atingir esses objetivos, uma abordagem geral baseada na representação das características da população é concebida no contexto da aplicação ao nível de NMB, induzido pela administração do *atracurium* (Rocha et al., 2013b) e do *rocuronium* (Rocha et al., 2013d) devido às diferenças e semelhanças existentes entre os dois processos clínicos. No caso do nível de NMB induzido pela administração do agente NMB *atracurium*, pretende-se também melhorar modelos existentes para que possam representar de forma adequada cada indivíduo.

O facto de a base de dados usada para modelar o nível de NMB, induzido pela administração do agente NMB *atracurium*, seguir sempre o mesmo protocolo para todos os pacientes como descrito em 2.1.1, aliado ao seu uso no passado em diversos trabalhos de investigação, permite-nos desenvolver um trabalho mais rigoroso na construção do modelo populacional, pois dispõe-se de mais informação sobre este processo. O mesmo não se verifica para a administração do agente NMB *rocuronium*, dado que não tem o mesmo protocolo de administração para todos os pacientes e dispõe-se de menos informação sobre o processo. O facto do *rocuronium* ser, de entre os agentes NMB não despolarizante disponíveis, o agente NMB com menor tempo de indução (Tang et al., 2011), ser de duração intermédia, ter um antagónico de ação rápida e ter um perfil de segurança favorável (Marsch et al., 2011) torna este fármaco muito popular na prática clínica. No entanto, pouca é a informação acerca de modelos PK/PD e nenhuma é a informação sobre modelos populacionais para este fármaco (pelo menos que se tenha conhecimento), o que faz do modelo populacional para o nível de NMB, por ele induzido, uma ferramenta imprescindível para a evolução dos estudos que envolvam este sistema.

Como qualquer um dos dois modelos obtidos tem por finalidade a reprodução das características individuais e populacionais dos respetivos sistemas dinâmicos, são incorporadas nesta abordagem etapas consideradas essenciais na validação dum modelo (Law e Kelton, 2000), tais como: recolher informações e dados de alta qualidade do sistema; usar técnicas quantitativas para validar as componentes do modelo; realizar análises de sensibilidade para determinar fatores importantes do modelo e validar as saídas do modelo geral de simulação. As semelhanças farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre os dois fármacos levam a que neste capítulo se comece por introduzir o modelo e o modo como este é obtido, uma vez

que a estrutura é a mesma para os dois fármacos. De seguida, e devido ao que atrás foi exposto, as restantes etapas da modelação são apresentadas em separado para os dois fármacos. Finalmente, atendendo a que estes modelos têm por finalidade auxiliar nos estudos que envolvem estes sistemas, é apresentada a relação matemática que exprime a dose em estado estacionário em função do nível de NMB desejado para cada realização aleatória destes modelos populacionais, pois, o estudo de processos para determinar a dose em estado estacionário é um exemplo da aplicabilidade destes modelos.

3.1 Introdução ao modelo

O efeito fisiológico induzido pela administração de fármacos é usualmente descrito por modelos PK/PD. Atendendo ao significado fisiológico destes modelos e consequente interpretação dos mesmos, é possível encontrar várias estratégias para obtenção dos modelos PK/PD, nomeadamente, a escolha da estrutura do modelo pode ter por base a qualidade do ajuste aos dados, a simplicidade do modelo ou até mesmo uma especificação clínica (Urizar et al., 2000). Outra estratégia consiste na inclusão de um bloco ou função de ligação com o objetivo de melhorar a qualidade do ajuste num modelo PK/PD já existente (Couto e Meurs, 2003; Lago et al., 1998; Laurin et al., 2001).

Devido à fraca identificabilidade dos parâmetros destes modelos PK/PD (Silva et al., 2013), outras abordagens são referidas para obtenção de modelos desenvolvidos com um objetivo específico como, por exemplo, a projeção de um controlador, ou simplesmente para obtenção de modelos baseados nos dados clínicos mas cujos parâmetros não têm significado fisiológico (Gilhuly et al., 2005).

Uma alternativa aos modelos PK/PD são os modelos de complexidade reduzida que, para além de serem identificáveis, têm, em alguns casos, uma interpretação compartimental.

No caso do processo dinâmico associado à administração dos agentes NMB *atracurium* e *rocuronium*, existem modelos de complexidade reduzida e, apesar de não serem modelos compartimentais, têm a vantagem de eliminar o problema da não identificabilidade (Silva et al., 2012) do modelo PK/PD clinicamente aceite para os dois fármacos (para uma descrição mais detalhada ver Apêndice A e referências citadas). Na realidade, estes modelos têm menos parâmetros desconhecidos, o que é uma vantagem para alguns estudos, visto que é do conhecimento geral que os parâmetros variam de paciente para paciente, *i.e.*, para a mesma dosagem o perfil da concentração do fármaco varia com o paciente.

Para o nível de NMB induzido pela administração de *atracurium* ou de *rocuronium* foi proposta, recentemente, uma estrutura designada por modelo MPP (*Minimally Parameterized Parsimonious*) (Silva et al., 2012). Este modelo tem uma parte linear representada no primeiro

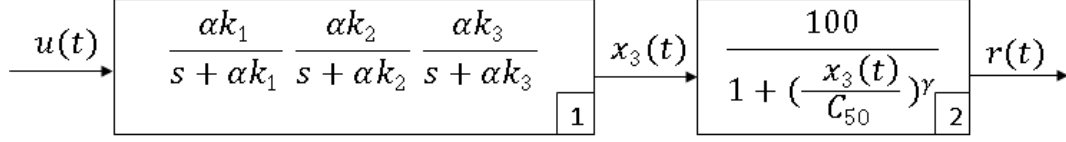


Figura 3.1: Diagrama de blocos da estrutura dos modelos para o nível de NMB induzido pela administração de *atracurium* ou de *rocuronium*, modelo MPP.

bloco na figura 3.1 e uma parte não linear, que corresponde à equação estática de *Hill*, representada no bloco 2 na figura 3.1.

A parte linear do modelo MPP pode ser representada pelo seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = -k_3\alpha x_1(t) + k_3\alpha u(t) \\ \dot{x}_2(t) = k_2\alpha x_1(t) - k_2\alpha x_2(t) \\ \dot{x}_3(t) = k_1\alpha x_2(t) - k_1\alpha x_3(t) \end{cases} \quad (3.1)$$

onde o ponto representa a derivada em ordem ao tempo, $x_1(t)$, $x_2(t)$, $x_3(t)$ são as variáveis de estado, $k_1 = 1$, $k_2 = 4$, $k_3 = 10$ são parâmetros conhecidos do processo (Silva et al., 2012) e α é um parâmetro desconhecido que depende do paciente. Por conseguinte, a parte linear do modelo relaciona a entrada do sistema, *i.e.*, a taxa de infusão do fármaco ou dosagem, $u(t)$ com a variável de estado $x_3(t)$. A equação de Hill no bloco 2

$$r(t) = \frac{100}{1 + (x_3(t)/C_{50})^\gamma} \quad (3.2)$$

relaciona a variável de estado $x_3(t)$ com a saída do modelo, o nível de NMB, $r(t)$. O parâmetro C_{50} é um parâmetro conhecido mas dependente do fármaco (Silva et al., 2012) ($C_{50} = 3.2425$ para o *atracurium* e $C_{50} = 1$ para o *rocuronium*) e γ é um parâmetro que depende do paciente. Este modelo MPP não apresenta problemas de identificabilidade e permite o estudo de outras variáveis de interesse tais como a dose individual de manutenção necessária para que o seu efeito (o nível de NMB) leve a um perfil desejado.

A evolução dinâmica do nível de NMB descrito pelas equações (3.1) e (3.2) é determinística. Tal como acontece com outros modelos determinísticos para o nível de NMB, este modelo não representa nem a diversidade biológica nem a variabilidade presente nos dados clínicos observados. Este problema é ilustrado na figura 3.2 onde estão representados os registos do nível de NMB dos 84 pacientes da base de dados \mathcal{RCA} correspondentes à administração de um *bolus* de $500 \mu g kg^{-1}$ *atracurium* (–) e a saída do modelo *MPP* quando a entrada é um *bolus* de $500 \mu g kg^{-1}$ e os parâmetros tomam o valor das médias do conjunto de parâmetros identificados para a base de dados \mathcal{RCA} (–).

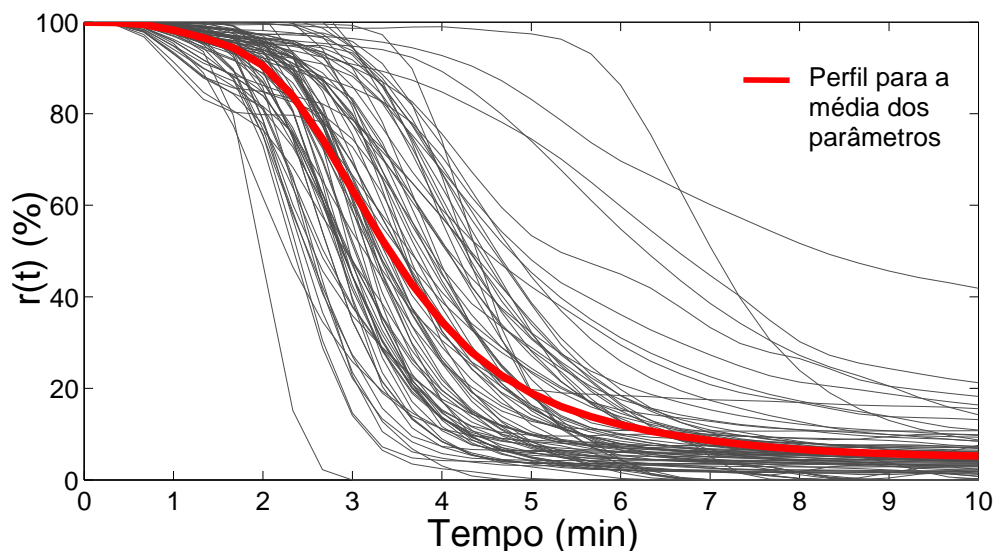


Figura 3.2: Nível de NMB registado para os 84 pacientes submetidos a anestesia geral por administração de *atracurium* (—) e o nível de NMB usando o modelo MPP e a média dos parâmetros identificados para os mesmos 84 casos (—).

3.2 Construção do modelo

O objetivo é construir um modelo não só capaz de reproduzir todas as características da resposta fisiológica mas também a variabilidade interindividual. O primeiro passo é ponderar e optar por um modelo que descreva a relação entre a dosagem do fármaco e o seu efeito fisiológico para cada paciente, em função de um ou mais parâmetros. Como se compreende, neste trabalho e no contexto do NMB, a seleção recai sobre o modelo MPP (atrás descrito) que depende só de dois parâmetros, α e γ . O segundo passo consiste em caracterizar a distribuição dos parâmetros na população, o que significa que, no caso em estudo, os parâmetros (α, γ) passam a ser considerados variáveis aleatórias cuja distribuição de probabilidade conjunta tem de ser especificada. Assim sendo, todas as variáveis de estado das equações (3.1) e (3.2) são também variáveis aleatórias e o sistema é reescrito como o sistema estocástico que se segue:

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = -k_3\alpha x_1(t) + k_3\alpha u(t) \\ \dot{x}_2(t) = k_2\alpha x_1(t) - k_2\alpha x_2(t) \\ \dot{x}_3(t) = k_1\alpha x_2(t) - k_1\alpha x_3(t) \\ \dot{\alpha} = 0 \\ \dot{\gamma} = 0 \end{cases}$$

$$r(t) = \frac{100}{1 + (x_3(t)/C_{50})^\gamma} \quad (3.3)$$

onde (α, γ) é um vetor aleatório com função densidade de probabilidade conjunta $f_{\alpha, \gamma}(\alpha, \gamma)$.

Para especificar a função densidade de probabilidade conjunta $f_{\alpha, \gamma}(\alpha, \gamma)$ existem duas abordagens possíveis. A primeira, é pura e simplesmente considerar a função distribuição empírica. Esta abordagem tem a clara desvantagem de não permitir a geração de valores fora da gama observada na amostra. A segunda abordagem é considerar um modelo probabilístico. Como a função de distribuição LogNormal (*LN*) é frequentemente associada quer a parâmetros fisiológicos (Limpert et al., 2001; Zhang e Popp, 1994) quer a variáveis positivas (Montgomery, 1997), parece razoável considerar a distribuição LN bivariada como possível função de distribuição de probabilidade conjunta para (α, γ) . Isto é o mesmo que considerar a distribuição Normal bivariada, $BN(\mu, \Sigma)$, para o vetor $(\log(\alpha), \log(\gamma))$ com média $\mu = (E[\log(\alpha)] \ E[\log(\gamma)])^T$ e matriz de covariâncias,

$$\Sigma = \begin{bmatrix} \text{Var}(\log(\alpha)) & \text{Cov}(\log(\alpha), \log(\gamma)) \\ \text{Cov}(\log(\alpha), \log(\gamma)) & \text{Var}(\log(\gamma)) \end{bmatrix},$$

onde μ e Σ são os parâmetros da distribuição, e o índice superior T indica a transposta

A função densidade de probabilidade conjunta de (α, γ) é então definida como

$$f_{\alpha, \gamma}(\alpha, \gamma) = \frac{1}{2\pi\alpha\gamma |\Sigma|^{1/2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} [\mathbf{X} - \mu]^T \Sigma^{-1} [\mathbf{X} - \mu] \right\} \quad (3.4)$$

com $\mathbf{X} = [\log(\alpha) \ \log(\gamma)]^T$, $\alpha > 0$, $\gamma > 0$ e $|\Sigma|$ representa o determinante da matriz Σ .

Para especificar completamente a distribuição de probabilidade conjunta de (α, γ) , os parâmetros da sua distribuição, μ e Σ , são estimados através de uma amostra de valores (α, γ) obtidos das respetivas bases de dados disponibilizadas para identificação, e descritas no capítulo 2.

3.3 Atracurium

3.3.1 Seleção dos casos reais

A amostra de valores (α, γ) é obtida ao ajustar o modelo MPP, descrito pelas equações (3.1) e (3.2), ao $r(t)$ para a respetiva dosagem administrada aos pacientes na base de dados \mathcal{RCA} . O procedimento será realizado em dois passos. No primeiro passo, procede-se à obtenção das estimativas $(\alpha^{(0)}, \gamma^{(0)})$ para (α, γ) , usando o algoritmo proposto em Silva (2011) que minimiza o erro quadrático médio. No segundo passo, as estimativas são otimizadas de modo a que a qualidade do ajuste seja melhorada.

Há duas questões importantes neste processo de otimização. A primeira diz respeito à sensibilidade do modelo aos parâmetros α, γ . De facto, como se sabe, os modelos são de tal modo sensíveis aos parâmetros que pequenas variações nos valores de entrada acarretam alterações significativas na saída. Deste modo, uma análise de sensibilidade (para mais informação ver Apêndice B) para determinar a resposta do modelo MPP, equações (3.1) e (3.2), a pequenas variações nos parâmetros é desenvolvida tal como seguidamente é descrita. Uma configuração do tipo fatorial é adotada como estratégia onde cada parâmetro $a \in \{\alpha, \gamma\}$ assume os valores $0.90a_0, 0.95a_0, a_0, 1.05a_0, 1.10a_0$, com $a_0 = \alpha^{(0)}, \gamma^{(0)}$ obtidos no primeiro passo deste processo. O modelo é executado para todas as 25 combinações possíveis, para uma dosagem de *atracurium* composta por um *bolus* inicial de $500 \mu g \text{ kg}^{-1}$ e, após 10 minutos, uma taxa de administração continua de $8.0 \mu g \text{ kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ (estimada com base na média amostral da \mathcal{RCA}).

Na figura 3.3 estão resumidos os resultados obtidos. Os gráficos representam as médias das diferenças obtidas entre a curva de referência gerada com os valores $(\alpha^{(0)}, \gamma^{(0)})$ e as geradas com as outras combinações dos parâmetros. Os resultados indicam que o parâmetro α exerce uma maior influência na *fase 1* e que um aumento em α leva a uma diminuição de $r(t)$ na *fase 1* e na *fase 2*; já o parâmetro γ exerce maior influência na *fase 3*, onde um aumento do seu valor conduz a uma diminuição de $r(t)$ quer na *fase 2* quer na *fase 3*.

A segunda questão que é colocada diz respeito à métrica a usar para quantificar a qualidade do ajuste. Essa métrica tem de quantificar a distância entre o nível de NMB observado, $r(t)$ e o valor obtido pelo ajuste do modelo MPP, $\hat{r}(t)$, e, simultaneamente, tem de ter em consideração o procedimento anestésico usual e a resposta resultante, como descrito no capítulo 2 e representado na figura 2.2. Como resultado, uma medida global da distância entre as funções contínuas, $r(t)$ e $\hat{r}(t)$, é substituída por uma medida que depende das fases

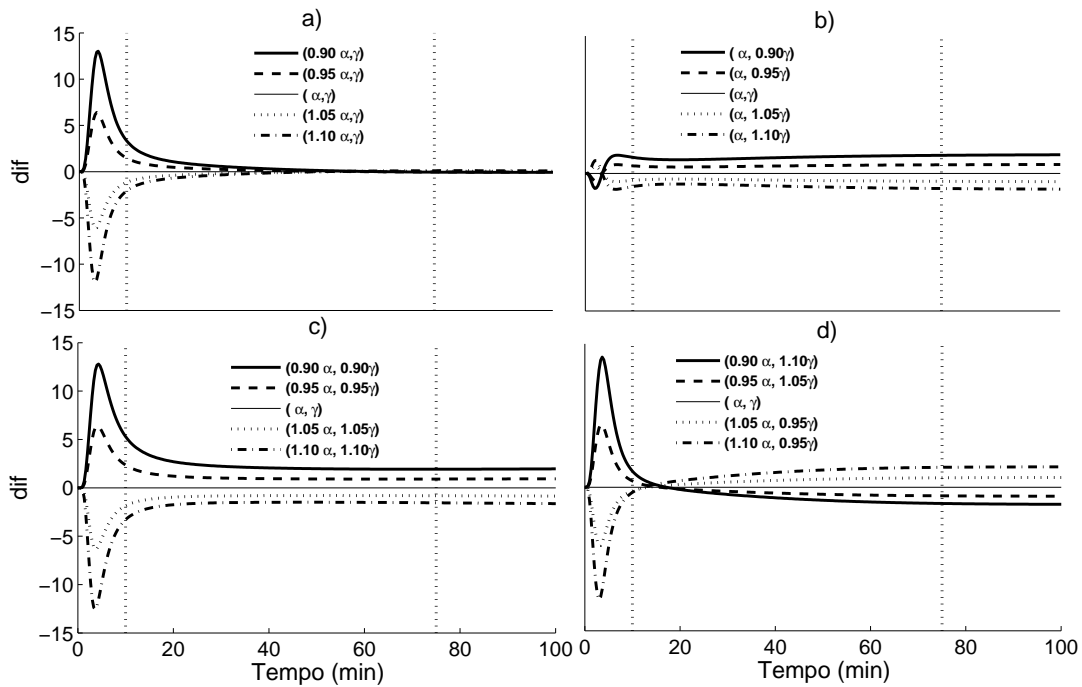


Figura 3.3: Média das diferenças entre a curva de referência $r(t)$ obtida com o modelo MPP usando as estimativas dos parâmetros α e γ e a curva que se obtém quando variamos: a) só α ; b) só γ ; c) a mesma quantidade em α e γ (aumentando ou diminuindo ambos); d) quantidades opostas em α e γ : aumentando α (γ) diminuindo γ (α), para os 84 casos. A linha vertical a tracejado separa as três *fases* identificadas para este processo.

$$\begin{cases} d_1 = d_{[0,t^*]}(r, \hat{r}) \\ d_2 = d_{[t^*,75]}(r, \hat{r}) \\ d_3 = d_{[75,t_f]}(r, \hat{r}) \end{cases} \quad (3.5)$$

onde t^* é o instante em que mais fármaco é administrado e

$$d_{[t_1,t_2]}(r, \hat{r}) = \frac{1}{t_2 - t_1} \int_{t_1}^{t_2} |r(t) - \hat{r}(t)| dt$$

Estando, pois então, definida uma medida apropriada, pode-se considerar um ajuste como aceitável se for verificado o seguinte critério:

$$\begin{cases} d_1 \leq 10 & \text{para a fase 1} \\ d_2 \leq 2 & \text{para a fase 2} \\ d_3 \leq 5 & \text{para a fase 3} \end{cases} \quad (3.6)$$

Estes limites são justificados com base na análise de sensibilidade atrás descrita. Na realidade, se for feita uma variação de 15% nos parâmetros, *i.e.*, se $\{\alpha, \gamma\}$ assumirem os valores $\{0.85\alpha^{(0)}, 0.85\gamma^{(0)}\}$, $\{0.85\alpha^{(0)}, 1.15\gamma^{(0)}\}$, $\{1.15\alpha^{(0)}, 0.85\gamma^{(0)}\}$ e $\{1.15\alpha^{(0)}, 1.15\gamma^{(0)}\}$, obter-se-á para d_1 , d_2 e d_3 os seguintes valores médios: $\bar{d}_1 = 9.5$, $\bar{d}_2 = 2.0$ e $\bar{d}_3 = 2.5$. Tendo em consideração o facto de a recuperação dos pacientes não estar incluída na análise de sensibilidade, mas estar incluída na *fase 3* em alguns casos clínicos, os limites podem ser interpretados como uma flexibilização de 15% nos parâmetros atribuída a erros de medição.

As figuras 3.4, 3.5 e 3.6 ilustram até que ponto o critério (3.6) pode ser considerado adequado. A figura 3.4 representa a *fase 1* do $r(t)$ de um caso considerado com bom ajuste em (a), ao qual corresponde $d_1 = 0.8$, um ajuste aceitável em (b) com $d_1 = 8.7$ e um ajuste inaceitável em (c) com $d_1 = 11.4$. A figura 3.5 representa quatro ajustes diferentes para a *fase 2*. Os casos (a) e (b) com $d_2 = 1.6$ e $d_2 = 1.98$, respetivamente, apresentam ajustes aceitáveis, mas os casos (c) e (d), com $d_2 = 2.3$ e $d_2 = 2.7$, respetivamente, apresentam desvios inaceitáveis. Finalmente, na figura 3.6 estão representados os ajustes para a *fase 3*. O caso (a) com $d_3 = 4.3$ é considerado aceitável, mas o (b) com $d_3 = 5.7$ é claramente inaceitável.

Como o estudo anterior sugere que pequenas variações nos parâmetros α e γ — estimados no primeiro passo deste procedimento — pode conduzir a uma melhoria no ajuste dos casos \mathcal{RCA} (pelo menos alguns), aos parâmetros de cada um dos 84 pares iniciais faz-se uma variação dentro do intervalo $[-10\%, 10\%]$. A estimativa final corresponde ao par α, γ que, simultaneamente, satisfaz o critério (3.6) e minimiza a critério ponderado $Q = (d_1/10 + d_2/2 + d_3/5)$. Este procedimento conduziu a uma base de dados de 48 casos que

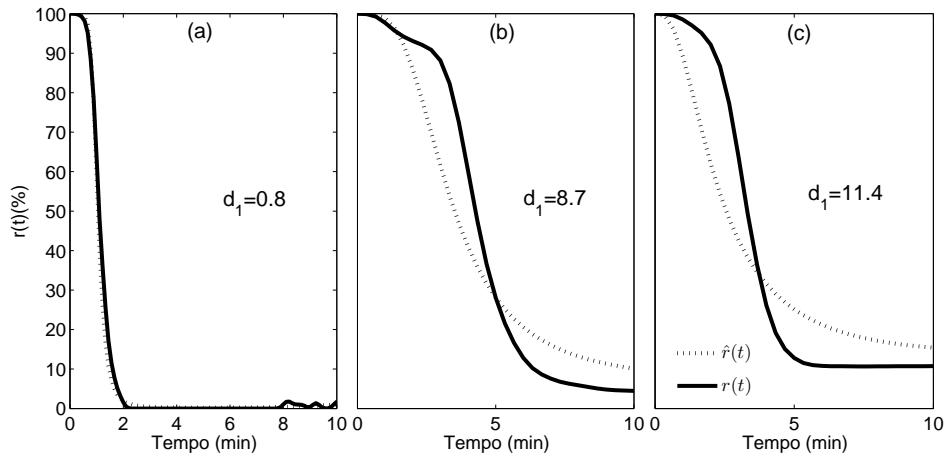


Figura 3.4: Fase 1. Casos (a) e (b) são considerados ajustes aceitáveis mas o caso (c) não é aceitável.

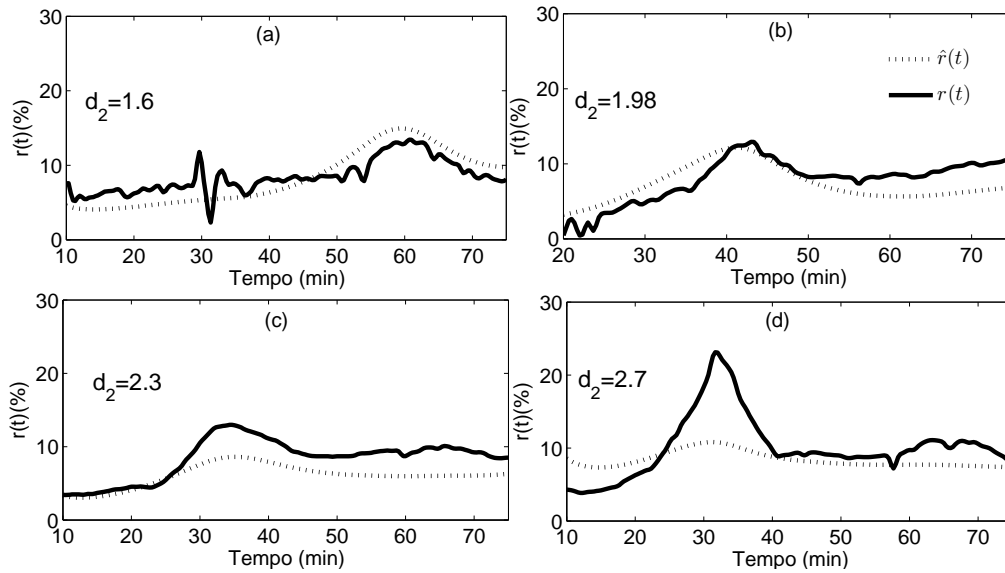


Figura 3.5: Fase 2. Casos (a) e (b) são considerados ajustes aceitáveis mas os casos (c) e (d) não são aceitáveis.

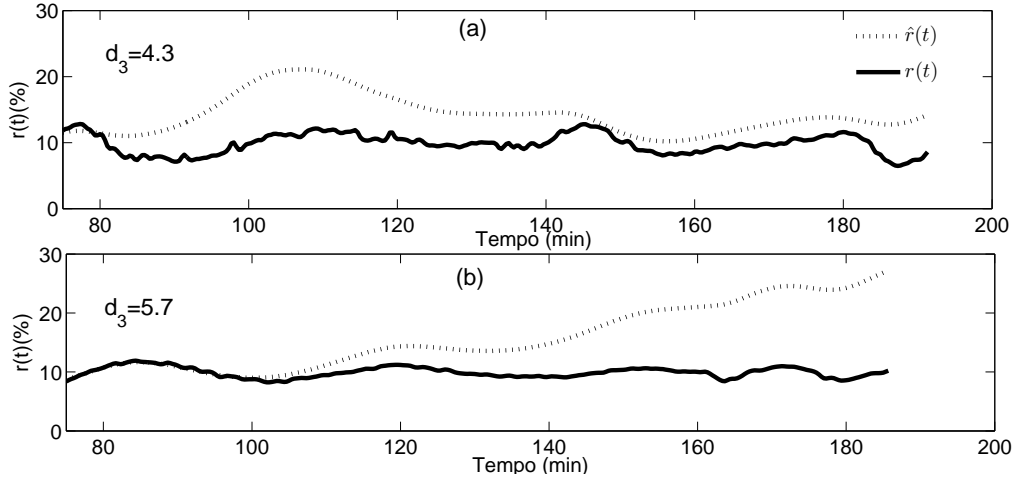


Figura 3.6: Fase 3. O caso (a) é considerado um ajuste aceitável com base no critério adotado para as fases mas o caso (b) não é aceitável.

de agora em diante se designará por \mathcal{RC}_{48} .

Obteve-se, assim, uma amostra de 48 pares de valores (α_i, γ_i) , $i = 1, \dots, 48$. Esta amostra é posteriormente usada para testar a hipótese de $(\log(\alpha), \log(\gamma))$ seguirem a distribuição Normal bivariada e para estimar os parâmetros da distribuição (3.4) quando o agente NMB usado é o *atracurium*.

3.3.2 Especificação da distribuição conjunta dos parâmetros

Para testar a hipótese de que as variáveis $(\log(\alpha), \log(\gamma))$ seguem a distribuição Normal bivariada, dispõe-se de testes de hipótese formais (Mecklin e Mundfrom, 2004) e de representações gráficas. A distribuição *BN* é um caso especial da distribuição Normal multivariada, que se presta a uma representação geométrica num diagrama de dispersão que pode ser interpretada. Em particular, se se considerar duas variáveis aleatórias Z_1 e Z_2 independentes e com distribuição $N(0, 1)$, a sua distribuição conjunta *BN* é dada pela expressão

$$f_{z_1, z_2}(z_1, z_2) = \frac{1}{2\pi} \exp \left\{ -\frac{1}{2}(z_1^2 + z_2^2) \right\} \quad (3.7)$$

ficando então fácil de ver, em coordenadas polares, que cada círculo centrado na origem origina uma região do plano que contém P% dos valores. No caso mais geral, em que as variáveis não são independentes, as correspondentes regiões do plano são limitadas por elipses (Zani et al., 1998) em vez de circunferências. A figura 3.7 contém as representações da boxplot bivariada de $(\log(\alpha), \log(\gamma))$ para a amostra de pares obtidos.

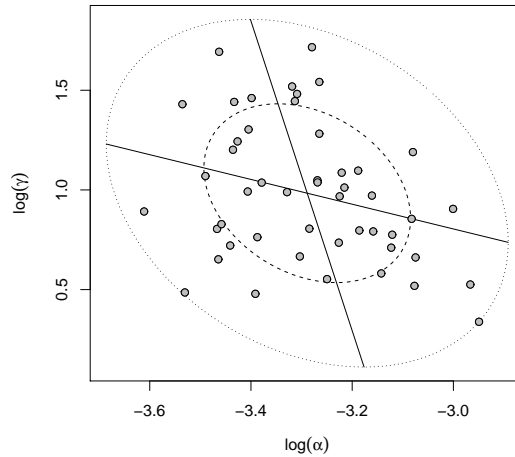


Figura 3.7: Boxplot bivariado dos pares amostrais $\log(\alpha)$, $\log(\gamma)$ obtidos da base de dados em que foi usado o *atracurium* como agente NMB.

A elipse de dentro é chamada de *hinge* e contém 50% dos dados no seu interior. O facto da representação não apresentar observações fora da *fence*, que é a designação dada à elipse exterior e que contém 99% dos dados, indica que não existem *outliers* (Aho, 2010; Everitt, 2005; Goldberg e Igelwicz, 1992). Pela forma da boxplot, pode-se ponderar que as variáveis $(\log(\alpha), \log(\gamma))$ revelam que, a existir alguma dependência entre elas, esta será do tipo inversa, *i.e.*, quando uma variável aumenta há alguma tendência para a outra diminuir e vice-versa.

Para testar formalmente a hipótese de as variáveis $(\log(\alpha), \log(\gamma))$ seguirem uma distribuição conjunta Normal multivariada, existem diversos testes que se podem aplicar, nomeadamente: testes baseado na assimetria e na curtose dos dados (Kankainen et al., 2007; Nordhausen et al., 2008) e testes baseados em medidas de distância. De entre estes últimos serão considerados: o teste de Shapiro-Francia (Delmail, 2009; Jarek, 2009; Royston, 1981; Szekely e Rizzo, 2005; Thode, 2002) e o teste de Shapiro-Wilk generalizado (Estrada e Alva, 2009; Villasenor-Alva e Gonzales-Estrada, 2009). Além destes, serão também aplicados o teste E-statistic (Energy) (Rizzo e Szekely, 2011; Szekely e Rizzo, 2005) que se baseia na distância Euclidiana e o teste baseado na distância de Mahalanobis, ambos implementados no software livre *R* no pacote *QRMLib* (McNeil et al., 2005; McNeil e Ulman, 2011). Os valores da prova (*p*-value) obtidos para os testes de hipóteses acima mencionados, e que se encontram registados na tabela 3.1, não permitem, ao nível de significância usual de 5%, rejeitar a hipótese de a distribuição conjunta para α e γ ser a distribuição *LN* bivariada.

Tabela 3.1: Valor da prova para o grupo de testes realizados para a hipótese de $(\log(\alpha), \log(\gamma))$ seguirem a distribuição Normal multivariada. - *atracurium*

Teste	valor da prova (p -value)
Assimetria	0.893
Curtose	0.492
Shapiro-Wilk generalizado	0.390
Shapiro-Francia	0.250
E-Statistic (Energy)	0.389
Baseado na distância de Mahalanobis	0.809

Os parâmetros μ, Σ da distribuição $BN(\mu, \Sigma)$ na equação (3.4) são estimados pelo método dos momentos a partir da base \mathcal{RC}_{48} que origina estimativas assintoticamente cêntricas e consistentes.

Como resultado, tem-se que a distribuição conjunta dos parâmetros do modelo (α, γ) no caso do agente NMB *atracurium* é:

$$(\log(\alpha), \log(\gamma)) \sim BN(\mu, \Sigma) \quad (3.8)$$

$$\text{com } \mu = \begin{bmatrix} -3.2870 \\ 0.9812 \end{bmatrix} \text{ e } \Sigma = \begin{bmatrix} 0.0250 & -0.0179 \\ -0.0179 & 0.1196 \end{bmatrix}.$$

3.3.3 Validação do modelo

Nesta secção valida-se o modelo populacional, *i.e.*, determina-se se o modelo representa a variabilidade interindividual observada assim como as características gerais do nível de NMB observado. Para isso, o método de Monte Carlo é especialmente apropriado, uma vez que permite obter um número (quase) ilimitado de saídas, neste caso, a resposta $r(t)$, através da geração de uma matriz de valores da entrada (α, γ) amostrados aleatoriamente da distribuição LN da equação (3.8) para o fármaco *atracurium*.

Pretende-se validar o modelo representado pelas equações (3.3) e (3.8), e daqui em diante designado por *SMPP*. Para isso, um banco de 500 pares de parâmetros (α, γ) é gerado aleatoriamente da distribuição LN da equação (3.8), e a resposta, $r(t)$, à administração de um único *bolus* de $500 \mu g kg^{-1}$ de *atracurium* é calculada para o correspondente par, $NB_{\mathcal{RA}} = \{NB_{RAi}(\alpha^i, \gamma^i)_{i=1, \dots, 500}\}$. Neste estudo é incluída uma base de dados \mathcal{M} (Alonso et al., 2008) obtida de um outro modelo populacional proposto por Lago et al. (1998) (para uma descrição mais detalhada ver apêndice A e referências citadas) com o objetivo de comparar e avaliar o modelo *SMPP* como representativo desta população.

Na figura 3.8 estão representados os perfis médios das respostas para as três bases de

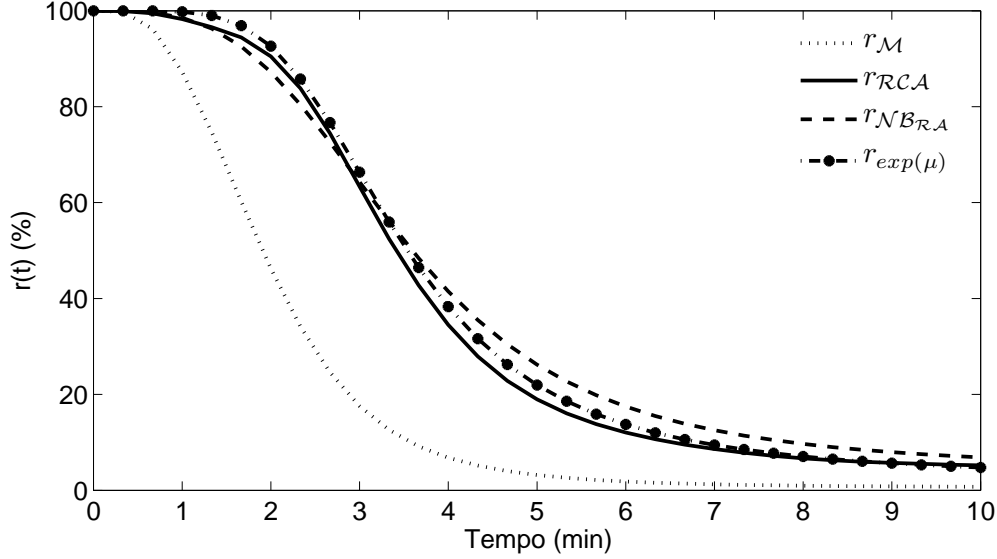


Figura 3.8: Perfis médios das respostas para as bases de dados \mathcal{M} , \mathcal{RCA} , $\mathcal{NB}_{\mathcal{RCA}}$ e o perfil da resposta para os parâmetros médios, $T_{exp}(\mu)$.

dados em que o *atracurium* foi usado como agente NMB e ainda o perfil correspondente à média dos parâmetros. Os perfis das bases $\mathcal{NB}_{\mathcal{RCA}}$ e \mathcal{RCA} são os que mais se assemelham de entre os perfis médios. As distâncias d_1 entre os perfis médio das bases de dados fornecida pela equação (3.5) são: $d_1(\mathcal{M}, \mathcal{RCA}) = 17.98$ e $d_1(\mathcal{NB}_{\mathcal{RCA}}, \mathcal{RCA}) = 2.93$.

Na figura 3.9 estão representadas as respostas para a base de dados $\mathcal{NB}_{\mathcal{RCA}}$ em (a) e para a base de dados \mathcal{RCA} em (b). É de notar que a comparação entre o comportamento dos dados recolhidos \mathcal{RCA} e o comportamento dos dados gerados $\mathcal{NB}_{\mathcal{RCA}}$ está restringida aos primeiros 10 minutos, uma vez que só nesse intervalo de tempo é que se pode garantir que ambas as bases de dados são a resposta do sistema à mesma entrada (a administração do *bolus* inicial). É de referir que, após os 10 minutos iniciais, os dados recolhidos no bloco operatório, através do sistema de controlo para administração automática, podem apresentar taxas de infusão diferentes de zero. Da figura 3.9 parece claro que o modelo populacional proposto consegue reproduzir a variabilidade interindividual observada no nível de NMB. Afim de reforçar esta observação, será levada a cabo uma comparação, com recurso a técnicas estatísticas, entre as bases de dados \mathcal{RCA} e $\mathcal{NB}_{\mathcal{RCA}}$.

Na tabela 3.2 estão algumas estatísticas descritivas do nível de NMB para as duas bases de dados e em três instantes diferentes. Tendo em consideração que o nível de NMB varia entre 0% e 100% e que os registos clínicos do nível de NMB apresentam algum ruído, as medidas das estatísticas obtidas para as duas bases de dados podem ser consideradas

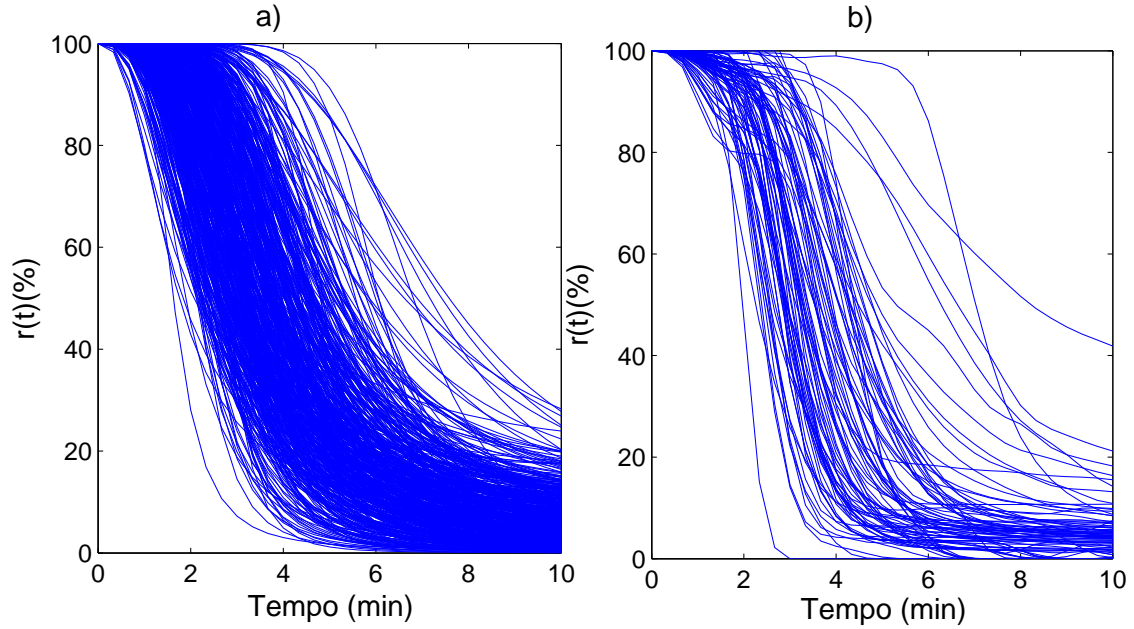


Figura 3.9: Representação dos primeiros 10 minutos do nível de NMB para 500 casos simulados $\mathcal{NB}_{\mathcal{RA}}$ em (a), e para os 84 registos clínicos \mathcal{RCA} em (b).

muito próximas.

De seguida, as boxplots das observações nos instantes $t = 1, 3, 9$ minutos são selecionadas como representativas das semelhanças e diferenças da dispersão observada nos primeiros 10 minutos do nível de NMB nas três bases de dados. Os diversos $r(t)$ obtidos para esses instantes são calculados para as duas bases de dados, $\mathcal{NB}_{\mathcal{RA}}$ e \mathcal{M} , e as três boxplots dos $r(t)$, para esses instantes, representadas na figura 3.10. A distribuição do nível de NMB obtido a partir do modelo *SMPP* proposto, $\mathcal{NB}_{\mathcal{RA}}$, apresenta, claramente, uma grande semelhança com a da base de dados dos pacientes, \mathcal{RCA} .

Tabela 3.2: Estatísticas descritivas do nível de NMB para a base de dados clínicos e para a base de dados simulada, $\mathcal{NB}_{\mathcal{RA}}$, para três instantes diferentes.

Tempo	Base de dados	Min.	Max.	$\bar{r}(t)$	CV (%)
t=1 min	\mathcal{RCA}	90	103	98	2
	$\mathcal{NB}_{\mathcal{RA}}$	79	100	99	3
t=3 min	\mathcal{RCA}	0	99	63	38
	$\mathcal{NB}_{\mathcal{RA}}$	7	100	64	32
t=9 min	\mathcal{RCA}	0	46	6	118
	$\mathcal{NB}_{\mathcal{RA}}$	0	35	8	75

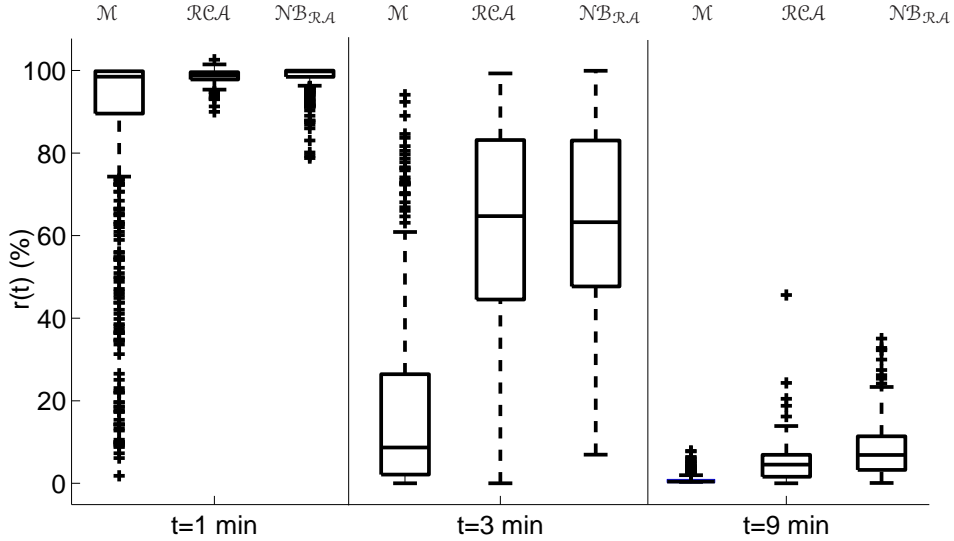


Figura 3.10: Boxplot de $r(t)$ em três instantes diferentes, $t=1$, 3, 9 minutos e para as três bases de dados.

Uma validação adicional é desenvolvida através dos parâmetros de forma, nomeadamente o T80, T50 e S representados na figura 3.11, usados para caracterizar a resposta do paciente ao *bolus* inicial (Lago et al., 1998, 2000; Mendonça e Lago, 1998). T80 é o tempo decorrido entre a administração do *bolus* e o instante em que a resposta $r(t)$ fica inferior a 80%, T50 é o tempo entre a administração do *bolus* inicial e o instante em que a resposta $r(t)$ desce abaixo de 50% e S é um parâmetro do declive. Estes parâmetros de forma são calculados para os três perfis médios das três bases de dados da figura 3.8.

Os valores dos parâmetros de forma para os perfis, registados na tabela 3.3, assim como as suas diferenças em relação aos da base de dados \mathcal{RCA} indicam que o perfil da base de dados $\mathcal{NB}_{\mathcal{RCA}}$ é o mais semelhante, neste aspecto, ao da base de dados \mathcal{RCA} . É de salientar que o facto das diferenças $\mathcal{RCA} - \mathcal{M}$ serem todas positivas enfatiza o enviesamento do perfil \mathcal{M} . Os parâmetros de forma são também calculados para as três bases de dados e as correspondentes boxplots encontram-se representadas na figura 3.12. Estas colocam em evidência a concordância entre as duas bases de dados $\mathcal{NB}_{\mathcal{RCA}}$ e \mathcal{RCA} .

Resumindo, todas as comparações efetuadas dão indicações de que o modelo estocástico *SMPP* produz saídas que em tudo são semelhantes aos dados clínicos observados, quer nas características médias quer na variabilidade interindividual.

3.3.4 Modelo individual: identificação dos parâmetros

O procedimento que levou ao desenvolvimento do modelo populacional para o nível de NMB induzido pelo *atracurium* sugere a seguinte abordagem para a identificação dos parâmetros

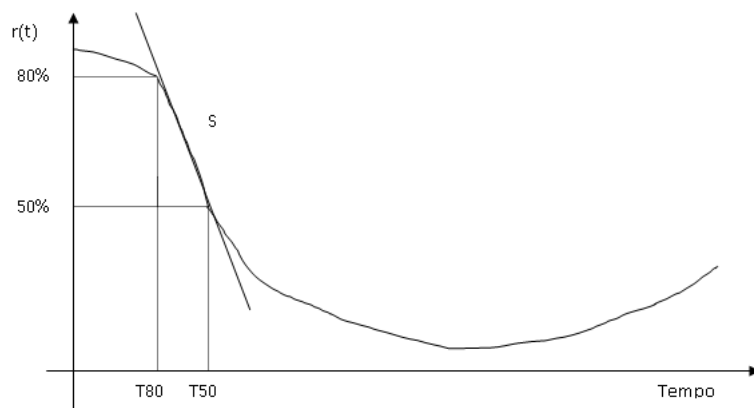


Figura 3.11: Parâmetros de forma usados para caracterizar a resposta $r(t)$ induzida pela administração de um *bolus* inicial de *atracurium*.

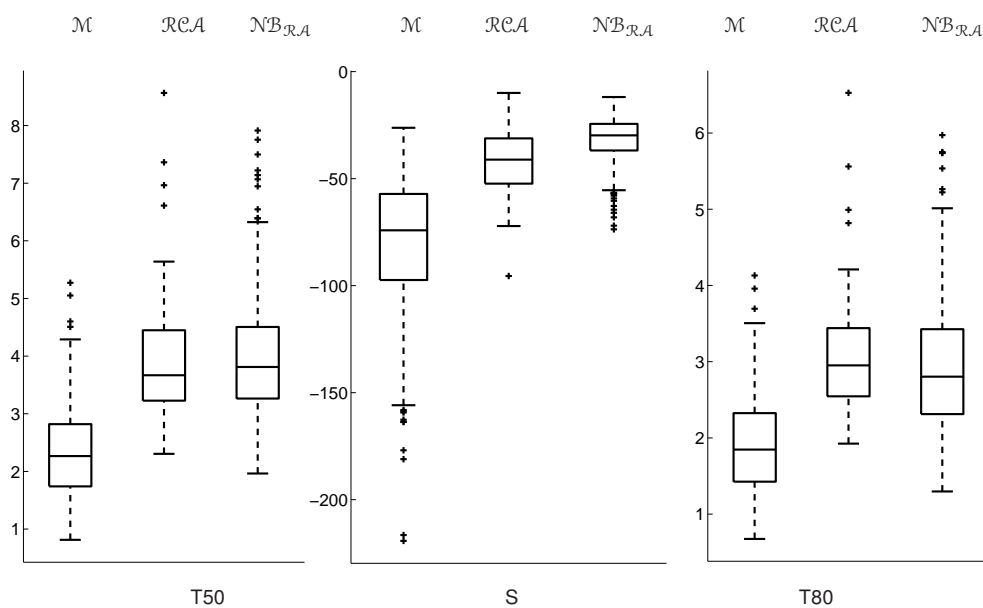


Figura 3.12: Boxplot dos parâmetros de forma para as bases de dados \mathcal{M} , \mathcal{RCA} e $\mathcal{NB}_{\mathcal{RCA}}$.

Tabela 3.3: Parâmetros de forma para os três perfis médios das bases de dados \mathcal{M} , \mathcal{RCA} , $\mathcal{NB}_{\mathcal{RCA}}$ e as respetivas diferenças em relação aos da base de dados \mathcal{RCA} .

Base de dados	Parâmetros de forma		
	T50	S	T80
\mathcal{RCA}	3.750	-31.68	2.803
$\mathcal{NB}_{\mathcal{RCA}}$	3.930	-24.09	2.685
\mathcal{M}	2.244	-41.78	1.526
$\mathcal{RCA} - \mathcal{NB}_{\mathcal{RCA}}$	-0.180	-7.59	0.118
$\mathcal{RCA} - \mathcal{M}$	1.506	10.10	1.277

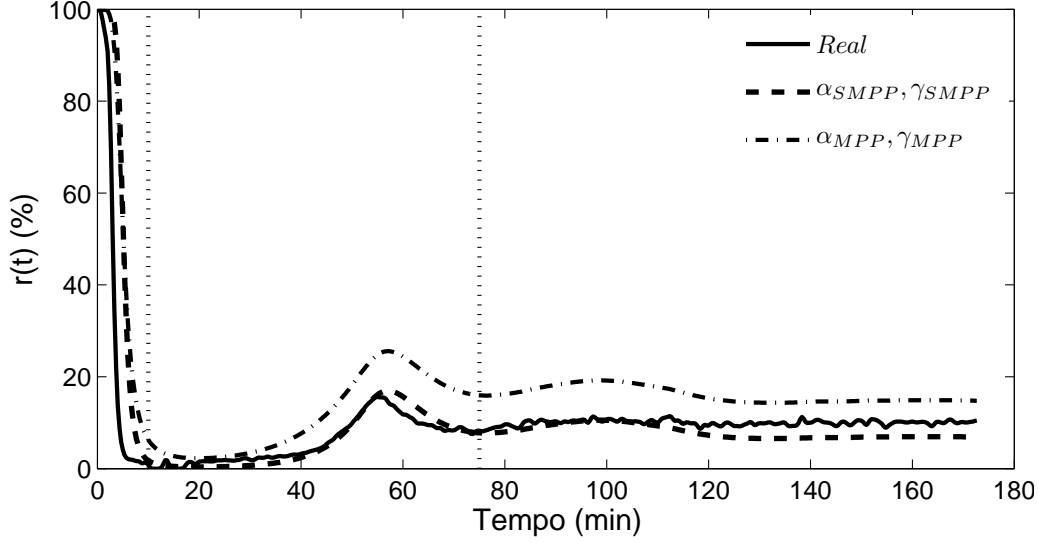


Figura 3.13: Nível de NMB registado para o paciente, (—); o correspondente registo estimado através da identificação dos parâmetros (α, γ) com o algoritmo aqui proposto, $(\alpha_{SMPP}, \gamma_{SMPP})$; e com o algoritmo proposto em Silva (2011), $(\alpha_{MPP}, \gamma_{MPP})$.

individuais (α, γ) :

- [1.] Inicializar os parâmetros com as médias populacionais: $(\alpha_0 = 0.0374, \gamma_0 = 2.6677)$;
- [2.] Com base nas equações (3.1) e (3.2) calcular $r_0(t)$ com esses valores iniciais de (α, γ) e para a dosagem administrada ao paciente;
- [3.] Obter

$$(\alpha, \gamma) = \arg \min_{\alpha, \gamma \in \mathbb{R}} \left(\frac{d_1}{10} + \frac{d_2}{2} + \frac{d_3}{5} \right) \quad (3.9)$$

através da minimização de $Q = (d_1/10 + d_2/2 + d_3/5)$ (c.f. (3.5)) com $\hat{r}(t)$ calculado através das equações (3.1) e (3.2) e mantendo a dosagem administrada ao paciente (valor inicial $\hat{r}(t) = r_0(t)$) e $r(t)$ o nível de NMB observado para o paciente sujeito às restrições $0 < \alpha \leq 0.1$ e $0 < \gamma \leq 10$;

- [4.] Se (α, γ) satisfizer a condição (3.6), esses serão os parâmetros individuais. Caso tal não se verifique seguir para o próximo passo;

- [5.] Minimizar o máximo de $(d_1/10, d_2/2, d_3/5)$ usando (α, γ) do passo [4.] como valores iniciais.

A figura 3.13 ilustra o desempenho do algoritmo de identificação e a melhoria obtida em relação à identificação feita pelo modelo MPP.

3.4 Rocuronium

Nesta secção, procede-se às restantes etapas da modelação do efeito fisiológico, $r(t)$, induzido pelo fármaco *rocuronium*. À semelhança do que foi feito para a modelação do nível de NMB induzido pelo *atracurium* a primeira etapa consiste na obtenção dos pares (α, γ) a usar como amostra na construção do modelo.

3.4.1 Seleção dos casos reais

Devido à ausência de uma definição preestabelecida da divisão do perfil de $r(t)$ em fases, apesar delas existirem, neste trabalho optou-se por usar um outro critério na seleção dos casos em que o par $(\alpha^{(0)}, \gamma^{(0)})$ corresponde a um $\hat{r}(t)$ considerado aceitável. Neste caso, a seleção dos pares de parâmetros que correspondem a ajustes com qualidade considerada aceitável foi realizada por técnicos que trabalham no bloco operatório com este tipo de sinais e que, com base na sua experiência e por inspeção visual, classificaram os casos como bem identificados ou não tão bem identificados.

Obteve-se uma amostra de 49 pares de valores (α_i, γ_i) , $i = 1, \dots, 49$ com base nesta classificação, e que doravante se designará por \mathcal{RCR}_{49} . Esta amostra é usada a seguir para testar a hipótese de $(\log(\alpha), \log(\gamma))$ seguirem a distribuição Normal bivariada e para estimar os parâmetros da distribuição da equação (3.4) quando o agente NMB usado é o *rocuronium*.

3.4.2 Especificação da distribuição conjunta dos parâmetros

A figura 3.14 contém as representações da boxplot bivariada de $(\log(\alpha), \log(\gamma))$ para a amostra de pares obtidos, quando é usado o agente NMB *rocuronium*. Pela forma das boxplots pode-se inferir que as variáveis $(\log(\alpha), \log(\gamma))$ para o fármaco *rocuronium* podem ser independentes, uma vez que a sua boxplot tem forma quase circular.

Os teste de hipóteses referidos na secção 3.3.2 serão usados para testar formalmente a hipótese de as variáveis $(\log(\alpha), \log(\gamma))$ seguirem uma distribuição conjunta Normal multivariada. Os valores da prova (p -value) obtidos para os testes de hipóteses mencionados, e que se encontram registados na tabela 3.4, não permitem, ao nível de significância usual de 5%, rejeitar a hipótese de a distribuição conjunta para α e γ ser a distribuição LN bivariada.

Os parâmetros μ, Σ da distribuição $BN(\mu, \Sigma)$ na equação (3.4) são estimados pelo método dos momentos a partir da base \mathcal{RCR}_{49} , que origina estimativas assintoticamente cêntricas e consistentes.

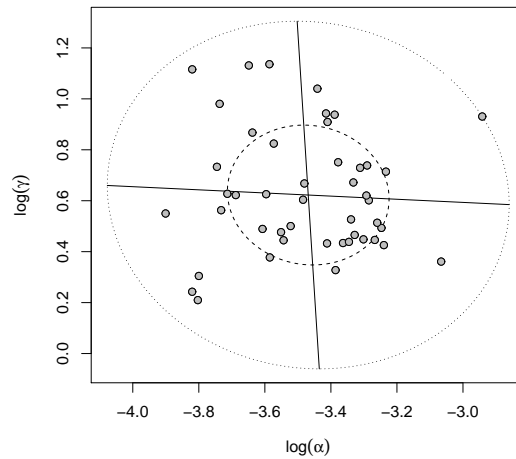


Figura 3.14: Boxplot bivariado dos pares amostrais $\log(\alpha)$, $\log(\gamma)$ obtidos da base de dados em que foi usado o *rocuronium* como agente NMB.

Tabela 3.4: Valor da prova para o grupo de testes realizados para a hipótese de $(\log(\alpha), \log(\gamma))$ seguirem a distribuição Normal multivariada. - *rocuronium*

Teste	valor da prova (p -value)
Assimetria	0.7989
Curtose	0.7749
Shapiro-Wilk generalizado	0.465
Shapiro-Francia	0.3438
E-Statistic (Energy)	0.7568
Baseado na distância de Mahalanobis	0.4672

Como resultado, tem-se que a distribuição conjunta dos parâmetros do modelo (α, γ) no caso do agente NMB *rocuronium* é:

$$(\log(\alpha), \log(\gamma)) \sim BN(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) \quad (3.10)$$

$$\text{com } \boldsymbol{\mu} = \begin{bmatrix} -3.4986 \\ 0.5907 \end{bmatrix} \text{ e } \boldsymbol{\Sigma} = \begin{bmatrix} 0.0545 & -0.0052 \\ -0.0052 & 0.0646 \end{bmatrix}.$$

3.4.3 Validação do modelo

A exemplo do que é feito na secção 3.3.3, nesta secção gera-se uma matriz de valores da entrada (α, γ) , amostrados aleatoriamente da distribuição LN da equação (3.10) para o fármaco *rocuronium*, com o objetivo de validar o modelo dado pelas equações (3.3) e (3.10), e daqui em diante designado por $SMPP_R$.

O facto de não se administrar a todos os pacientes a mesma dose como *bolus* inicial, não permite a confrontação direta entre a base de dados simulados e a base de dados real completa do *rocuronium* \mathcal{RCR} . Baseado na função densidade de probabilidade estimada do *bolus* inicial de *rocuronium* administrado aos 136 pacientes, representada na figura 2.3, verifica-se que as doses mais vezes administradas são as de 600 e as de 1000 $\mu g kg^{-1}$. Assim sendo, para validar a saída do modelo $SMPP_R$, um banco de 500 pares de parâmetros (α, γ) é gerado aleatoriamente da distribuição LN representada pela equação (3.10), e a resposta, $r(t)$, à administração de um único *bolus* de 600 $\mu g kg^{-1}$ e de 1000 $\mu g kg^{-1}$ de *rocuronium* é calculada para o correspondente par, respetivamente, $\mathcal{NB}_{RJ} = \{NB_{RIi}(\alpha^i, \gamma^i)_{i=1, \dots, 500}\}$ e $\mathcal{NB}_{RJ} = \{NB_{RIIi}(\alpha^i, \gamma^i)_{i=1, \dots, 500}\}$.

Para proceder à comparação formar-se-ão dois grupos com os dados da base \mathcal{RCR} . O grupo A será composto pelos casos em que a dose do *bolus* inicial está compreendida entre 540 e 660 $\mu g kg^{-1}$, e o grupo B será composto pelos casos em que a dose do *bolus* inicial está compreendida entre 900 e 1100 $\mu g kg^{-1}$. Para a formação destes intervalos adotou-se como critério uma tolerância de 10% em relação ao valor do *bolus* administrado a cada uma das bases de dados simuladas, \mathcal{NB}_{RJ} e \mathcal{NB}_{RJ} .

Neste estudo estender-se-á a comparação aos dois modelos PK/PD publicados para o *rocuronium* (para uma descrição mais detalhada ver apêndice A e referências citadas) e aqui designados por Modelo I e Modelo II. Na figura 3.15 estão representados os perfis das respostas para as médias dos parâmetros dos três modelos (Modelo I, II e $SMPP_R$), o perfil da média dos perfis das respostas da base de dados \mathcal{NB}_{RJ} quando se administra um *bolus* inicial de 600 $\mu g kg^{-1}$ de *rocuronium*, e o perfil médio das respostas do grupo A.

Na figura 3.16, à semelhança da figura 3.15, estão representados os perfis das respostas

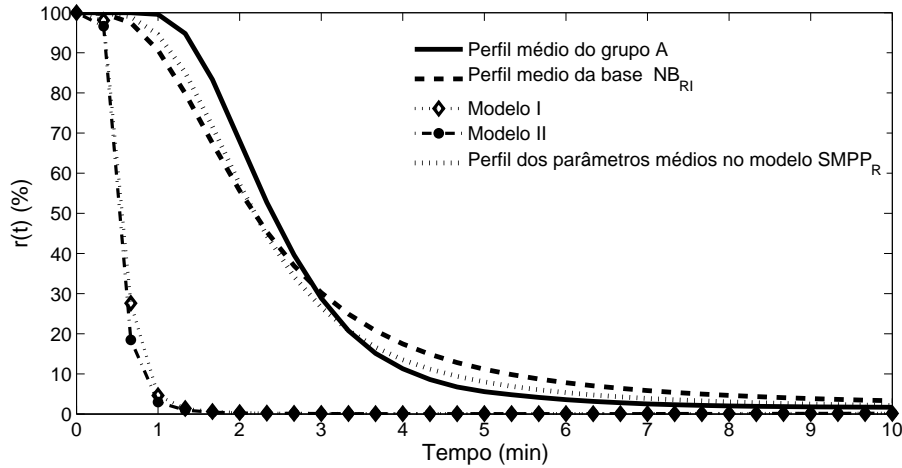


Figura 3.15: Perfil da resposta obtida para a média dos parâmetros dos três modelos (Modelo I, II e $SMPP_R$), o perfil da média dos perfis das respostas da base de dados NB_{RI} quando se administra um *bolus* inicial de $600 \mu g kg^{-1}$ de *rocuronium*, e o perfil médio das respostas do grupo A.

para as médias dos parâmetros dos três modelos (Modelo I, II e $SMPP_R$) e o perfil da média dos perfis das respostas da base de dados NB_{RI} quando se administra um *bolus* inicial de $1000 \mu g kg^{-1}$ de *rocuronium*, bem como o perfil médio das respostas do grupo B.

Da análise destas duas figuras, torna-se evidente que quer o Modelo I quer o Modelo II conduzem a perfis afastados do perfil das médias das respostas obtidas no bloco para aquela dosagem. Já o perfil do modelo $SMPP_R$ para a média dos seus parâmetros, bem como o perfil das médias das resposta apresentam grande proximidade com o perfil das médias das respostas obtidas no bloco para o respetivo grupo de dosagens.

Na figura 3.17 está representado o nível de NMB da base de dados NB_{RI} em (a) e o nível de NMB do grupo A em (b), ou seja, a resposta à administração de um *bolus* de $600 \mu g kg^{-1}$ para o modelo $SMPP_R$ e para os casos clínicos. É de notar que, à semelhança do que se referiu para o *atracurium*, esta comparação só é válida para os primeiros 10 minutos pois para alguns casos reais há administração de fármaco após esse intervalo de tempo.

Na figura 3.18 está representado o nível de NMB da base de dados NB_{RI} em (a) e o nível de NMB do grupo B em (b), ou seja, a resposta à administração de um *bolus* de $1000 \mu g kg^{-1}$ para o modelo $SMPP_R$ e para os casos clínicos.

À semelhança do que se viu para o fármaco *atracurium*, parece claro pelas representações nas figuras 3.17 e 3.18 que o modelo proposto para o fármaco *rocuronium* consegue reproduzir a variabilidade interindividual observada no nível de NMB.

Em resumo, parece evidente, a partir de todas estas comparações, que o modelo estocástico apresenta saídas que se assemelham quer nas características quer na variabilidade

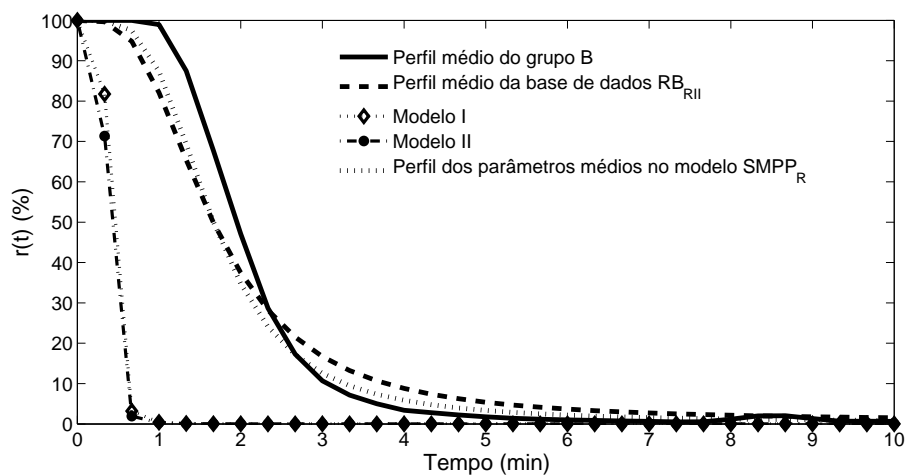


Figura 3.16: Perfil da resposta obtida para a média dos parâmetros dos três modelos (Modelo I, II e $SMPP_R$) e o perfil da média dos perfis das respostas da base de dados NB_{RJ} quando se administra um *bolus* inicial de $1000 \mu g kg^{-1}$ de *rocuronium*, bem como o perfil médio das respostas do grupo B.

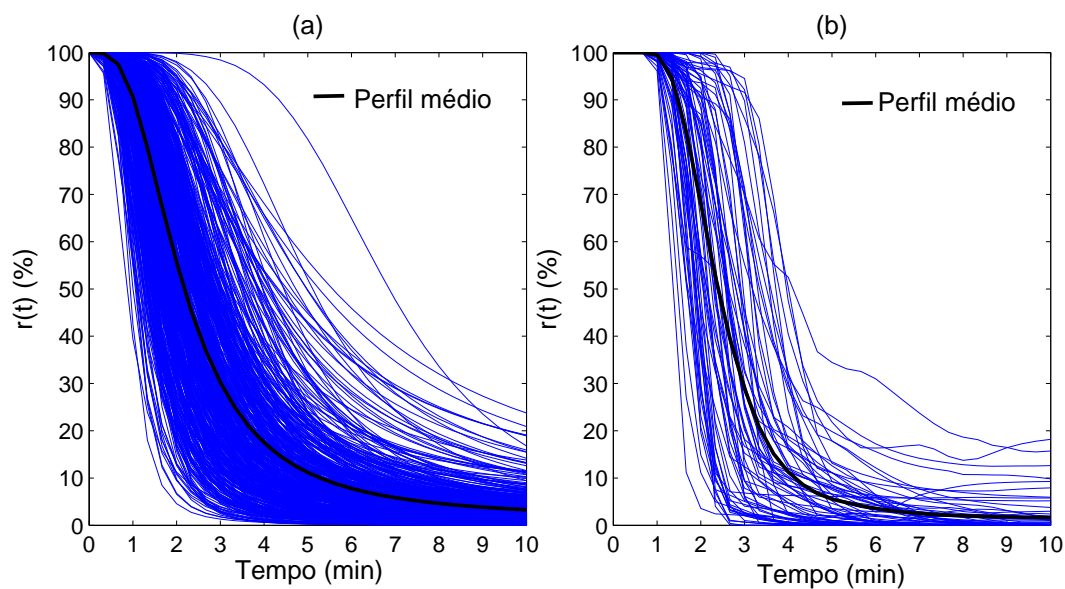


Figura 3.17: Nível de NMB da base de dados NB_{RJ} em (a) e o nível de NMB do grupo A em (b), ou seja, a resposta à administração de um *bolus* de $600 \mu g kg^{-1}$ para o modelo $SMPP_R$ e para os casos clínicos.

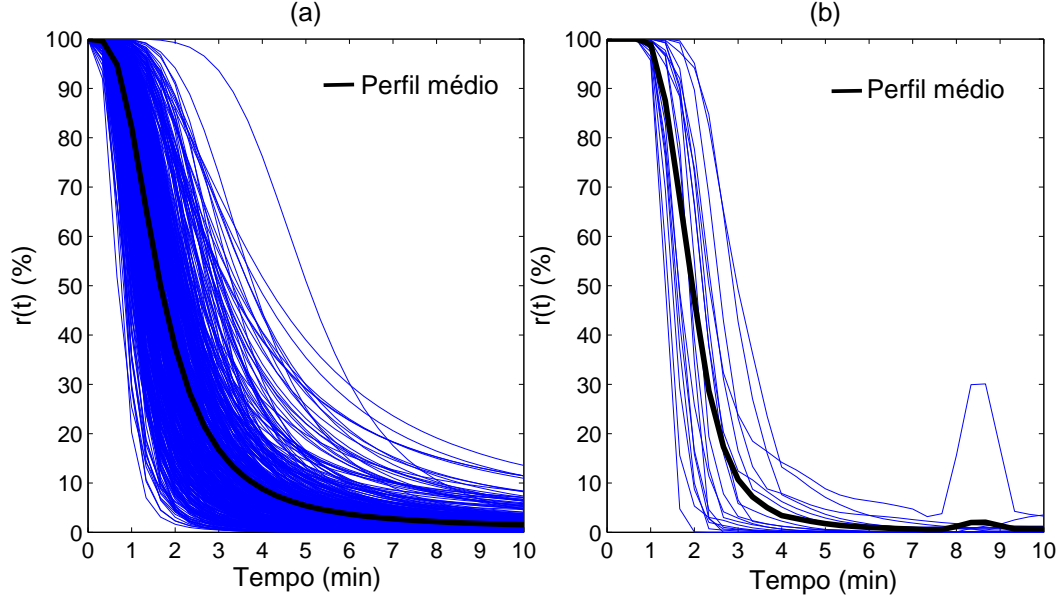


Figura 3.18: Nível de NMB da base de dados \mathcal{NB}_{Reg} em (a) e o nível de NMB do grupo B em (b), ou seja, a resposta à administração de um *bolus* de $1000 \mu g kg^{-1}$ para o modelo $SMPPR$ e para os casos clínicos.

interindividual aos registos clínicos observados.

3.5 Dose em estado estacionário

Os modelos populacionais propostos, para ambos os fármacos, podem ser utilizados na conceção de um processo de previsão da dose individual de fármaco necessária para atingir e manter um nível de NMB predeterminado, pois, como se demonstra nesta secção, estes modelos permitem calcular a dose em estado estacionário associada a cada realização aleatória do modelo populacional.

A dose em estado estacionário, u_{ss} , é a infusão constante, que deve ser administrada de modo contínuo para, no limite, se ter o valor prefixado (*ref*) no nível de NMB. Esta dose pode ser especificada, para ambos os fármacos, em função dos parâmetros do modelo como a seguir se deduz. A figura 3.1 representa, para cada realização do modelo estocástico, o diagrama de blocos que relaciona a dose $u(t)$ com o nível de NMB, $r(t)$, num dado momento. Essa mesma relação é traduzida pela expressão na equação (3.11)

$$\mathcal{L}\{x_3(t)\} = \left(\frac{\alpha k_1}{s + \alpha k_1} \right) \left(\frac{\alpha k_2}{s + \alpha k_2} \right) \left(\frac{\alpha k_3}{s + \alpha k_3} \right) \mathcal{L}\{u(t)\} \quad (3.11)$$

onde \mathcal{L} representa a transformada de Laplace unilateral. Aplicando o Teorema do Valor Final

à expressão anterior resulta

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_3(t) = \lim_{s \rightarrow 0} s \left(\frac{\alpha k_1}{s + \alpha k_1} \right) \left(\frac{\alpha k_2}{s + \alpha k_2} \right) \left(\frac{\alpha k_3}{s + \alpha k_3} \right) \mathcal{L}\{u(t)\} \quad (3.12)$$

e uma vez que, teoricamente o *bolus* inicial administrado a um paciente não tem influência sobre o valor limite do nível de NMB, pode-se considerar $u(t) = u_{ss}H(t - t^*)$ em que t^* é o instante em que se começa a administrar a quantidade u_{ss} e H é a função de Heaviside. Vem então

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x_3(t) = \lim_{s \rightarrow 0} s \left(\frac{\alpha k_1}{s + \alpha k_1} \right) \left(\frac{\alpha k_2}{s + \alpha k_2} \right) \left(\frac{\alpha k_3}{s + \alpha k_3} \right) u_{ss} \frac{\exp\{-st^*\}}{s} = u_{ss}. \quad (3.13)$$

Assim sendo

$$\lim_{t \rightarrow \infty} r(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{100}{1 + \left(\frac{x_3(t)}{C_{50}}\right)^\gamma} = \frac{100}{1 + (u_{ss}/C_{50})^\gamma} \quad (3.14)$$

e considerando $\lim_{t \rightarrow \infty} r(t) = ref$. Obtém-se então

$$u_{ss}(\gamma) = C_{50}(100/ref - 1)^{(1/\gamma)}. \quad (3.15)$$

É de notar que, com base neste modelo, a dose de manutenção é função do nível de NMB de referência, do parâmetro do processo C_{50} e do parâmetro individual γ .

3.6 Comentários finais

Neste capítulo foram desenvolvidos dois modelos populacionais para o nível de NMB induzido, respetivamente, pelos bloqueadores neuromusculares *atracurium* e *rocuronium*. Foi também apresentada uma modelação individual que minimiza uma função perda baseada no modelo populacional para a administração do *atracurium* e que esta se revelou mais adequada para estes casos.

É de salientar que a disponibilização de um modelo populacional é desejável em muitas áreas científicas, e em particular na área da biomedicina, dado que permite experiências através de simulações computacionais em situações em que a experimentação é limitada, nomeadamente por razões éticas. Por exemplo, no caso aqui considerado do sistema NMB o modelo populacional permite a conceção de um processo para calcular a dose individual de *atracurium* necessária para atingir e manter um nível de NMB predeterminado.

4. Infusão individualizada de fármacos: modelos de previsão

Science is the confirmation of instinct's discoveries

Jean Cocteau (1889-1963)

A administração de qualquer um dos fármacos usados na anestesia requer a atenção e cuidados por parte do clínico no que diz respeito à sua dosagem. O facto de, habitualmente, serem administrados três tipos de fármacos na anestesia geral reforça a necessidade de estratégias, de previsão da dose individualizada, adequadas a este tipo de fármacos e, em particular, à sua utilização na anestesia geral. A adequação da dose de cada fármaco às características do paciente para, simultaneamente, obter o efeito fisiológico desejado e evitar efeitos secundários requer, portanto, estratégias rápidas e precisas da avaliação da dose de fármaco adequada ao paciente e à intervenção clínica.

Neste capítulo são apresentadas duas estratégias para obter modelos de previsão da dose de fármacos a incorporar em sistemas automáticos de apoio à decisão em anestesia. A primeira, descrita na secção 4.2, é desenvolvida para a administração do *atracurium*, cujo modelo de previsão da dose se baseia na resposta impulsional do paciente (Rocha et al., 2013a); a segunda descrita na secção 4.3, é desenvolvida para a administração do *propofol*, cujo modelo de previsão proposto para o regime de administração é um modelo linear (Rocha et al., 2012, 2013c). Na primeira secção, secção 4.1, descrevem-se e discutem-se os modelos e os métodos aplicados no capítulo.

4.1 Modelos e métodos

Esta secção inclui algumas técnicas de previsão de variáveis e está dividida em modelos de regressão linear e métodos de estimação, e classificação supervisionada. Na primeira

subsecção são descritas técnicas do tipo paramétrica e na segunda subsecção são descritas técnicas não paramétricas, que apresentam algumas vantagens e desvantagens quando comparadas. As técnicas paramétricas, como as usadas na regressão linear simples ou múltipla, pressupõem uma relação entre a variável dependente e as variáveis independentes e constroem o modelo de previsão por ajuste do modelo aos dados, por forma a minimizar uma função objetivo. As técnicas não paramétricas, como as de classificação supervisionada, baseiam-se ou na semelhança ou na diferença entre os atributos associados à variável a prever para classificar os casos. A vantagem destas técnicas quando as variáveis são quantitativas é que, usualmente, são mais robustas à presença de ruído nas variáveis independentes, para além de não ser preciso supor qualquer relação do tipo funcional entre a variável a prever e os atributos.

4.1.1 Modelos de regressão linear e métodos de estimação

Nesta subsecção são considerados dois tipos de modelos de regressão linear: o modelo linear generalizado e o modelo linear para dados em painel. Os métodos de estimação dos mesmos são apresentados imediatamente a seguir ao modelo.

Modelo linear generalizado - GLM

Os modelos lineares generalizados foram formulados por Nelder e Wedderburn (1972) como uma forma de unificação de vários outros modelos estatísticos, incluindo regressão linear, regressão *logística* e a regressão de *Poisson*. Estes investigadores propuseram um método de mínimos quadrados iterativo redistribuído para a estimativa de máxima verossimilhança dos parâmetros do modelo.

Considere-se, primeiro, o modelo de regressão linear usual, cuja estrutura reflete uma relação linear entre a variável dependente, representada por Y , e as k variáveis independentes ou preditores, representados pelo vetor \mathbf{X} . O modelo matemático para cada observação fica então representado pela equação (4.1):

$$Y_i = \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta} + \epsilon_i \quad (4.1)$$

onde $i = 1, 2, \dots, n$, $\boldsymbol{\beta}$ é um vetor de parâmetros desconhecidos com dimensão $(k \times 1)$ e ϵ_i representa o erro aleatório, não observável e onde se incluem os erros de medição e os erros de modelação. Neste modelo, é típico assumir-se que os ϵ_i são independentes (não existe autocorrelação entre eles) e identicamente distribuídos com distribuição Normal e variância σ^2 — o facto de se considerar a variância igual para todos os ϵ_i significa que se está a consi-

derar dados homoscedásticos, caso contrário considera-se que se tem heteroscedasticidade nos dados.

O modelo da regressão linear usual é então caracterizado por:

1. **componente estocástica:** assume-se que Y_i são independentes e têm distribuição Normal com $E(Y_i) = \mu_i$ e variância σ^2 , i.e., $Y_i \stackrel{iid}{\sim} N(\mu_i, \sigma^2)$.
2. **componente sistemática:** as covariáveis x_i combinam-se linearmente com os coeficientes para formar o preditor linear $\eta_i = \mathbf{X}_i\beta$.
3. **função de ligação entre a componente aleatória e a sistemática:** o preditor linear é função do parâmetro da média μ_i através de uma função de ligação, $g(\mu_i)$. De notar que no caso do modelo linear usual, a função g é a identidade.

No modelo linear generalizado, GLM, no ponto 1 a variável dependente, Y_i , assume-se ter sido gerada por uma certa distribuição da família das exponenciais, que incluiu um vasto leque de distribuições de probabilidade, tais como, as distribuições *Normal*, *Binomial* e *Poisson*. E no ponto 3 a função de ligação pode ser outra para além da identidade. Apesar de a função de ligação poder ser qualquer função monótona e diferenciável, na prática só é usado um conjunto reduzido de funções.

Ao usar uma função de distribuição com um parâmetro canónico θ , a função de ligação canónica é uma função que exprime θ em termos de μ , ou seja, $\theta = b(\mu)$. Para as distribuições mais usuais, a média μ é um dos parâmetros da função de densidade da distribuição na sua forma padrão e, assim sendo, $b(\mu)$ é a função como acima definida, que mapeia a função de densidade para a sua forma canónica. Ao utilizar a função de ligação canónica, $b(\mu) = \theta = \mathbf{X}\beta$, permite-se que $\mathbf{X}^T Y$ seja uma estatística suficiente de β . Para a distribuição Gama ou distribuição Exponencial a função de ligação é $\mathbf{X}\beta = \mu^{-1}$.

No caso, particular, do modelo de regressão linear usual, i.e., $Y_i \stackrel{iid}{\sim} N(\mu_i, \sigma^2)$ e a função g ser a identidade, o método dos mínimos quadrados, OLS, é dos métodos mais conhecidos e aplicados para estimar este modelo. Este método estima o valor esperado da resposta Y condicionada a \mathbf{X} , $E(Y|\mathbf{X})$, i.e., minimiza $E((Y - G(\mathbf{X}_i))^2)$, com $G(\mathbf{X}_i) = E(Y|\mathbf{X}_i)$, $i = 1, \dots, n$. As vantagens associadas ao método dos mínimos quadrados, para além de se encontrar programado em qualquer software, advêm das propriedades dos estimadores, e do facto da inferência estatística associada aos mesmos estar amplamente estudada e divulgada. Estes estimadores são de fácil interpretação, coincidem com os estimadores de máxima verosimilhança e quando se verificam as hipóteses clássicas (Greene, 2003) o método dos mínimos quadrados fornece estimadores BLUE (*Best Linear Unbiased Estimator*). No entanto, se a distribuição de Y não for a distribuição Normal estes estimadores deixam de

ser eficientes. E quando as hipóteses de independência e/ou homoscedasticidade são violadas, apesar destes estimadores continuarem a ser cêntricos, deixa de ser válida a inferência estatística. Neste caso, deve-se estimar o modelo por recurso a outros métodos, como, por exemplo, o método dos mínimos quadrados generalizado exequível (MQGE) em que se usa o estimador de White para tornar válida a inferência estatística na presença de heteroscedasticidade. Os estimadores OLS são muito sensíveis a valores estranhos ou *outliers*, valores estes que podem ser resultado de um erro como, por exemplo, de medição ou registo. Como alternativa a este método existem métodos robustos. De entre estes métodos salientam-se a regressão quantílica, RQ, que conduz a estimadores- L — obtidos por combinações lineares de estatísticas de ordem — e a regressão robusta, RR, que conduz a estimadores- M — obtidos pelo método da máxima verossimilhança.

A regressão quantílica (Koenker e Bassett, 1978) foi desenvolvido como uma extensão do modelo linear para estimar as taxas de mudança, não só na média condicional mas, também, noutras partes da distribuição da variável resposta, *i.e.*, minimiza $E(\rho_\tau(Y - G(\mathbf{X}_i)))$, com $G(\mathbf{X}_i) = Q_Y(\tau|\mathbf{X}_i)$, $i = 1, \dots, n$ e onde ρ_τ representa a função perda para o quantil de ordem τ e $Q_Y(\tau|\mathbf{X}_i)$, $i = 1, \dots, n$ representa o quantil de ordem τ de Y para a amostra em questão. Um caso importante da RQ é a minimização dos desvios absolutos, *i.e.*, a regressão L_1 em contraste com a regressão OLS que conduz a estimadores- L_2 . A regressão quantílica fornece uma imagem mais completa sobre os dados se comparada com a regressão média e pode ser particularmente informativa em relação ao comportamento da cauda da distribuição dos dados, *i.e.*, pode ser particularmente interessante quando se tem heteroscedasticidade nos dados.

O método mais comum de regressão robusta (Fox, 1997) é a estimação- M , introduzido por Huber (Huber, 1964), cuja formulação geral visa minimizar $E(\rho(Y - G(\mathbf{X}_i)))$, $i = 1, \dots, n$ onde ρ pode ser, por exemplo, a função *bisquare* (ou *biweight*) sugerida por Tukey que é a versão mais comum (Fox) destes estimadores- M . É de referir que sob as hipótese clássicas (Greene, 2003) os estimadores do método OLS são também estimadores- M

Modelo linear para dados em painel

Dados em painel ou também conhecidos como dados longitudinais são conjuntos de dados cujas variáveis foram recolhidas ao longo do tempo para um grupo de entidades ou indivíduos. Neste tipo de dados dispõe-se de sucessões cronológicas observadas nos mesmos períodos de tempo para diferentes indivíduos. Estes dados podem ser tratados como séries temporais quando se fixa o indivíduo, ou como seccionais quando se analisam os dados de um determinado instante no tempo. Os modelos para dados em painel permitem

explorar, em simultâneo, variações das variáveis ao longo do tempo e entre diferentes indivíduos (Wooldridge, 2002). Considere-se para uma população as variáveis aleatórias observadas Y e $X = (X_1, X_2, \dots, X_K)$ e a variável aleatória não observada c . O objetivo é estimar o vetor β da equação (4.2), escrita como:

$$E(Y|\mathbf{X}, c) = \beta_0 + \mathbf{X}\beta + c \quad (4.2)$$

Se c não estiver correlacionado com X_j para qualquer j , então c é, simplesmente, mais um fator não observado e não relacionado com as variáveis explicativas observadas, a afetar Y . Mas se $Cov(X_j, c) \neq 0$ para algum j , colocar c no termo do erro pode causar sérios problemas. Na análise de dados em painel, uma variável não observada constante no tempo é chamada de efeito não observado. Esse efeito não observado é muitas vezes interpretado como a captação de uma característica do indivíduo constante no tempo. Explicitando o tempo no modelo populacional este pode então ser representado pela equação (4.3).

$$Y_t = \beta_0 + \mathbf{X}_t\beta + c + u_t \quad (4.3)$$

onde por definição $E(u_t|\mathbf{X}_t, c) = 0$ para todo o instante de tempo t .

Modelos *Pooled*, efeitos fixos e efeitos aleatórios

O modelo de regressão *Pooled* é o caso particular em que se assume que os parâmetros β_0 e β são comuns a todos os indivíduos representados pelo índice i .

$$Y_{it} = \beta_0 + \mathbf{X}_{it}\beta + v_{it} \quad (4.4)$$

com $v_{it} = c_i + u_{it}$.

Se se assumir que a heterogeneidade dos indivíduos se capta na parte constante, *i.e.*, a constante é diferente de indivíduo para indivíduo, então, os modelos são de efeitos fixos, FE, e escrevem-se na forma da equação (4.5).

$$Y_{it} = \beta_{i0} + \mathbf{X}_{it}\beta + u_{it} \quad (4.5)$$

Os modelos com efeitos aleatórios, RE, consideram a constante não como um parâmetro fixo mas como um parâmetro aleatório não observável. Nestes modelos considera-se que as diferenças de indivíduo para indivíduo captam-se no termo do erro, ao passo que no modelo

de efeitos fixos são captadas na constante.

$$Y_{it} = \beta_0 + \mathbf{X}_{it}\boldsymbol{\beta} + \nu_i + u_{it}, \quad \text{com} \quad \nu_i + \beta_0 = \beta_{i0} \quad (4.6)$$

Com o erro individual $\nu_i \sim N(0, \sigma_v^2)$ e o erro misto $u_{it} \sim N(0, \sigma_u^2)$. Admite-se que todos os erros são homoscedásticos e não correlacionados. Esta última condição é crucial para se obterem estimadores não enviesados e consistentes (Wooldridge, 2003).

Métodos de estimação

No modelo de regressão *Pooled*, se se verificar $E(\mathbf{X}_{it}'v_{it}) = 0$ para todos os instantes t , então pode-se estimar os parâmetros de forma consistente pelo método dos mínimos quadrados ordinário aplicado ao conjunto de todos os dados.

Já os modelos FE podem ser estimados pelo:

- recurso a variáveis *dummy* - *Least Squares Dummy Variables (LSDV)*

Neste caso, introduzem-se variáveis *dummy* no modelo para captar a heterogeneidade dos indivíduos. Pode usar-se variáveis *dummy* individuais e/ou temporais. Tem a desvantagem de não ser prático quando o número de indivíduos é grande.

- método de estimação com primeiras diferenças

Onde o modelo (4.7) é estimado pelo método OLS

$$\Delta Y_{it} = \Delta \mathbf{X}_{it}\boldsymbol{\beta} + \Delta u_{it} \quad (4.7)$$

que equivale a ter $Y_{it} - Y_{it-1} = (\mathbf{X}_{it} - \mathbf{X}_{it-1})\boldsymbol{\beta} + u_{it} - u_{it-1}$. A desvantagem deste método é a perda de uma observação para todos os indivíduos.

- método de estimação com as variáveis centradas

Este método consiste em subtrair às observações de cada indivíduo a sua média temporal e estimar pelo método dos mínimos quadrados o modelo da equação (4.8).

$$(Y_{it})^* = (\mathbf{X}_{it})^*\boldsymbol{\beta} + (u_{it})^* \quad (4.8)$$

que equivale a ter $Y_{it} - \bar{Y}_i = (\mathbf{X}_{it} - \bar{\mathbf{X}}_i)\boldsymbol{\beta} + u_{it}$. Após estimar este modelo, pode-se

estimar os valores de β_{i0} , dado que $\hat{\beta}_{i0} = \bar{Y}_i - \bar{X}_i \hat{\beta}$. Este método permite estimar os declives e as constantes individuais em separado e os resultados são os mesmos que os da estimação LSDV.

No caso dos modelos RE, em que existe autocorrelação dos erros dentro do próprio indivíduo, a solução é estimar pelo método dos mínimos quadrados generalizados, obtendo-se estimadores eficientes.

Na realidade, estima-se o modelo (4.9) (Wooldridge, 2003).

$$Y_{it} - \theta \bar{Y}_i = (1 - \theta)\beta_0 + (\mathbf{X}_{it} - \theta \bar{\mathbf{X}}_i)\beta + (w_{it} - \theta \bar{w}_{it}) \quad (4.9)$$

com $w_{it} = \nu_i + u_{it}$ e

$$\theta = 1 - \sqrt{\frac{\sigma_u^2}{T\sigma_v^2 + \sigma_u^2}}, 0 < \theta < 1$$

4.1.2 Classificação supervisionada

O objetivo da aprendizagem supervisionada é construir um modelo preditivo capaz de prever a resposta do sistema a novos dados, com base num conjunto de preditores conhecido e a sua resposta. As etapas para executar uma estratégia de aprendizagem supervisionada são os seguintes: preparar os dados, escolher um algoritmo, ajustar um modelo, escolher um método de validação, examinar a adequação e atualizar até que o mesmo seja considerado adequado. Finalmente, usar o modelo ajustado para obter previsões. Nesta secção, são descritos os métodos de classificação supervisionada utilizados neste trabalho, um algoritmo baseado na lógica, *classificação e árvores de regressão* (CART) e um algoritmo de aprendizagem baseada em instância, o *k-vizinhos mais próximos* (*k*NN). Além disso, consideram-se várias técnicas usadas para calcular a precisão das previsões.

Árvores de decisão

As árvores de decisão são algoritmos para classificar atributos com base nos valores das suas características. Os algoritmos de árvores de decisão são algoritmos baseados na lógica, o que significa que são considerados fáceis de interpretar. A árvore de decisão assenta na hipótese de que os casos que pertencem a diferentes classes têm valores diferentes em, pelo menos, uma das suas características.

Árvores de regressão e classificação (Breiman et al., 1984) é uma técnica de aprendizagem não paramétrica em árvore de decisão, que produz quer árvores de regressão quer árvores de classificação, dependendo do tipo de variáveis a prever. Como o nome indica,

análises com árvores de classificação preveem variáveis que estão em classes, enquanto análises com árvores de regressão preveem números reais.

No algoritmo CART a árvore de decisão é construída com base no seguinte procedimento:

- iniciar com todos os dados de entrada, e examinar todas as divisões binárias para cada preditor;
- selecionar uma divisão com base num critério de otimização. Se a divisão leva a um nodo descendente com poucas observações (menor do que o número de folhas mínimas previamente fixado), selecionar uma divisão com o melhor critério de otimização sujeito à restrição de folhas mínimas.
- escolher a divisão.
- repetir o algoritmo para os dois nodos descendentes.

O procedimento termina quando um dos seguintes critérios se verifica:

1. o nodo é puro, *i.e.*, no caso da regressão, o nodo é considerado puro, se o erro quadrático médio (MSE) para a resposta observada nesse nodo ficar abaixo do MSE para a resposta observada em todos os dados multiplicado pela tolerância do erro quadrático por nodo; e no caso da classificação, o nodo é considerado puro, se ele contém apenas observações de uma classe.
2. o número de observações nesse nodo é menor do que o parâmetro de observações mínimas;
3. qualquer divisão imposta a esse nodo produz descendentes com um número de observações menor do que o mínimo de folhas que deve ser observado.

No método da árvore de regressão o objetivo é o de minimizar o erro quadrático médio (MSE) e, portanto, a separação escolhida é aquela que minimiza o MSE das previsões em comparação com os dados de treino. Por outro lado, para o método da árvore de classificação o objetivo é minimizar uma das três medidas: o índice de diversidade de Gini, desvios e a regra de *twoing*. Sendo que, os dois primeiros são medidas da impureza do nodo.

Aprendizagem baseada em instâncias

O método de k -vizinhos mais próximos é baseado na memória com base no princípio de que os atributos dentro de um conjunto de dados, geralmente, estão na proximidade de outras instâncias que têm propriedades semelhantes (Kotsiantis, 2007). O k NN faz parte dos métodos

protótipos já que, em contraste com outros métodos estatísticos, não requer treinamento (ou seja, nenhum modelo para ajustar) (Hastie et al., 2001). No k NN, as previsões são baseadas num conjunto de exemplares de protótipos que são usados para prever dados novos (*i.e.*, desconhecidos) com base na maioria dos votos (para a tarefa de classificação) e com base na média do conjunto de k protótipos mais próximo (para a regressão) (Kotsiantis, 2007) (k é um número inteiro positivo, geralmente pequeno). Se $k=1$, então o objeto é simplesmente atribuído à classe do seu vizinho mais próximo. Neste trabalho, a distância de Mahalanobis (4.10) é aplicada como medida de proximidade.

$$d_{st}^2 = (\mathbf{X}_s - \mathbf{X}_t)^T \Sigma^{-1} (\mathbf{X}_s - \mathbf{X}_t), \quad (4.10)$$

onde \mathbf{X}_j , $j = s, t$ são vetores, o expoente T indica a transposta e Σ é a matriz de covariâncias.

A precisão do classificador k NN depende do parâmetro k , uma vez que este afeta o desempenho do algoritmo (Kotsiantis, 2007).

Medidas de precisão

A técnica mais conhecida para avaliar a precisão de um classificador é a precisão da previsão. Esta medida é definida de acordo com o tipo da variável dependente. Assim, no contexto de regressão, a precisão de previsão é medida pela raiz do erro quadrático médio, $RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\hat{Y}_i - Y_i)^2}$ e no contexto da classificação, a precisão da previsão é calculada como a percentagem das classes corretamente preditas.

Uma técnica alternativa para medir a precisão é a validação cruzada que, embora computacionalmente mais pesada, conduz a estimativas mais precisas da taxa de erro dos classificadores. O procedimento é o seguinte: dividir o conjunto de dados em subconjuntos mutuamente exclusivos e de igual tamanho e para cada subconjunto considerar como conjunto de treino a união de todos os outros subconjuntos. Desta forma, a taxa de erro é estimada pela média da taxa de erro de cada subconjunto. A validação deixar-um-de-fora é um caso especial de validação cruzada em que a dimensão do subconjunto é um.

4.2 Modelo de previsão a partir da resposta impulsional: fármaco *atracurium*

A prática clínica seguida para a administração do agente NMB *atracurium* em todos os pacientes da base de dados \mathcal{RCA} , e não só, consiste em dar um *bolus* inicial de $500 \mu\text{g kg}^{-1}$

após o que, mas não antes de decorridos 10 minutos, uma dose de manutenção é administrada por meio de uma infusão contínua. A duração, relativamente curta, da ação do *atracurium* (Slavov et al., 1995) leva a que, na busca da dose adequada a infundir de forma constante, ocorram consideráveis variações no nível de NMB antes de este atingir um nível relativamente estável. Decorridos 75 minutos desde o início de administração do fármaco, assume-se que a dose infundida é constante e o nível de relaxamento é estável. No caso clínico representado na figura 1.2, a evolução da dose administrada ao longo do tempo resulta da aplicação de um algoritmo de controlo automático prefixado num valor de referência de 10% para o nível de NMB. Embora este procedimento seja considerado adequado para seguir um perfil de referência, este exemplo evidencia a necessidade de se investigar estratégias alternativas para obter regimes de administração individualizados — que compreendam um estado estacionário da dose, u_{ss} , e um instante para iniciar a sua infusão contínua — que minimizem as flutuações e estabilizem o nível de NMB no valor pretendido com a maior brevidade possível.

O objetivo deste trabalho é obter uma previsão robusta em tempo real da dose em estado estacionário ou dose de manutenção individualizada (u_{ss}) que conduza e fixe o nível de NMB no valor desejado (Rocha et al., 2013a). Para atingir este fim, é considerada a seguinte abordagem:

1. encontrar um conjunto de atributos que caracterizem o comportamento do indivíduo;
2. usar esses atributos para conduzir a análise preditiva individualizada com base no princípio de aprendizagem, a partir de dados por meio de técnicas estatísticas.

As técnicas estatísticas a aplicar estão dependentes do tipo de variável que se pretende prever, *i.e.*, se a u_{ss} é do tipo de variável quantitativa discreta ou quantitativa contínua. É, pois, importante referir que u_{ss} pode ser encarada e trabalhada das duas maneiras como se esclarece a seguir. A variável u_{ss} , tal como está definida, é uma variável contínua, mas atendendo a que do ponto de vista clínico é aceitável obter previsões para a u_{ss} que correspondam a um erro máximo de 10% do seu valor, pode-se pensar na variável que se quer prever como uma variável intervalar representada pelo centro do intervalo de que faz parte.

De acordo com estudos anteriores (Mendonça et al., 2004; Rocha et al., 2009; Silva et al., 2002, 2005) é razoável assumir que a resposta do paciente ao *bolus* inicial inclui informação valiosa que deve ser tida em conta na caracterização da resposta individual. Em particular, a resposta ao *bolus* na fase de indução, *i.e.*, o $r(t)$ durante os primeiros 10 minutos, que, como se ilustra na figura 2.1, é caracterizado, principalmente, por mudanças de níveis e que apresenta uma grande variabilidade interindividual. Isto sugere a utilização de medidas extraídas

de $r(t)$, $t \in [0, 10]$ como possíveis preditores para a conceção do chamado perfil de dose de manutenção a fim de obter o efeito pretendido e predefinido. Os atributos aqui considerados, e descritos em pormenor na secção 4.2.1, destinam-se a descrever a tendência individual do $r(t)$. Tendo caracterizado o indivíduo vão ser utilizados os métodos não paramétricos atrás referidos. Apesar desta secção estar focada na aplicação de métodos não paramétricos devido às suas propriedades de robustez à presença de ruído nos dados, ela é, no entanto, complementada com uma análise e um resumo dos resultados obtidos na previsão da dose de manutenção, por recurso a modelos de regressão linear.

A matriz de dados a utilizar, quer como conjunto de treino neste estudo para a obtenção dos classificadores quer como variáveis independentes nos modelos de regressão linear, é um conjunto de dados simulados a partir do modelo estocástico para o nível de NMB induzido por administração de *atracurium* e descrito em pormenor no capítulo 3 (Rocha et al., 2013b). Os modelos de previsão são posteriormente aplicados a um conjunto de casos clínicos reais para os quais a dose de manutenção é desconhecida. Note-se que a disponibilidade do modelo populacional (Rocha et al., 2013b) permite que o cálculo da u_{ss} (ver equação (3.15) da secção 3.5) individual seja possível, uma vez que em ambiente clínico isso não acontece.

4.2.1 Caracterização da resposta individual

O nível NMB nos primeiros 10 minutos é principalmente caracterizado por mudanças na tendência e apresenta grande variabilidade interindividual entre os pacientes. Este facto sugere que a caracterização individual seja realizada em duas etapas: detetar primeiro os pontos de mudança e, em seguida, caracterizar a tendência entre os pontos de mudança através do declive. Nesta secção, a análise espectral de Walsh-Fourier (WFA) é usada para detetar pontos de mudança na resposta NMB. De seguida, estima-se o declive entre os pontos de mudança através da regressão robusta. Finalmente, a forma global da resposta de NMB é caracterizada pela área sob a curva durante os primeiros 10 minutos.

WFA é uma técnica adequada para analisar e caracterizar séries temporais, especialmente quando se observam nítidas descontinuidades e o número de níveis nos dados é limitado. O procedimento pode ser descrito em termos semelhantes aos da conhecida análise espectral de Fourier, utilizada para caracterizar a variação periódica num sinal contínuo. O periodograma Walsh dos dados é calculado, e os períodos médios são identificados através da análise dos picos presentes. No contexto da WFA, os períodos médios representam tempos médios de separação entre mudanças de valores médios. Na verdade, a transformada de Walsh pode ser encarada como um cálculo de médias em subintervalos da forma $[k2^{-p}, (k+1)2^{-p}[$, $p > 0, k = 0, \dots, 2^p - 1$ e o periodograma de Walsh como o quadrado

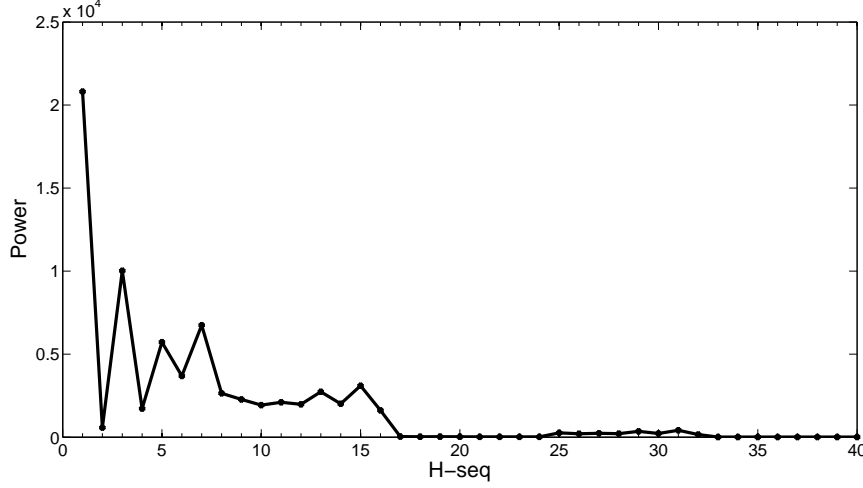


Figura 4.1: Periodograma de Walsh do nível de NMB.

da correlação dos dados com as funções de Walsh para várias taxas de permutação. Deste modo, os picos no periodograma indicam os períodos durante os quais a média dos dados é aproximadamente constante, ou, em outras palavras, conduz à estimativa dos pontos de quebra para a média dos dados. Para uma descrição mais detalhada, ver Apêndice B e as referências citadas.

WFA é aplicada a 128 observações da resposta impulsional dos 84 pacientes a quem foi administrado um mesmo *bolus* inicial de *atracurium*, $\mathcal{RC}\mathcal{A}$, e da resposta do conjunto de 500 casos simulados, $\mathcal{NB}_{\mathcal{RA}}$. No presente estudo, os periodogramas dos dados mostram picos correspondentes, aproximadamente, aos períodos médios de 2.8 e 14.2 minutos; indicam outros, menos frequentes, que correspondem, aproximadamente, a um período médio de 6.0, 7.1, 8.5 minutos, como é ilustrado na figura 4.1, para um caso escolhido como representativo de todos os periodogramas de Walsh obtidos. Os três períodos médios de 6.0, 7.1, 8.5 minutos são consecutivos. Como tal, só a média dos períodos médios, de 7.2 minutos, será considerada. O período médio de 14.2 minutos está fora do intervalo no qual a análise se baseia; por esse motivo, é excluído do conjunto de preditores.

No entanto, o $r(t)$ não está registrado para os períodos de 2.8 e 7.2 já que o seu registo é feito de 20 em 20 segundos. Além disso, a presença de ruído sobreposto no sinal e a correlação entre as observações do sinal sugerem $v_i = r(t_i)_{i=1,\dots,4}$, $t_i \in \{2.7, 3.0, 7.3, 7.7\}$ minutos como variáveis adequadas para preditores. Salienta-se que $r(2.7)$ e $r(7.3)$ correspondem aos valores registados mais próximos aos períodos médios 2.8 e 7.2 minutos e $r(3.0)$ e $r(7.7)$ são as observações seguintes para cada um deles.

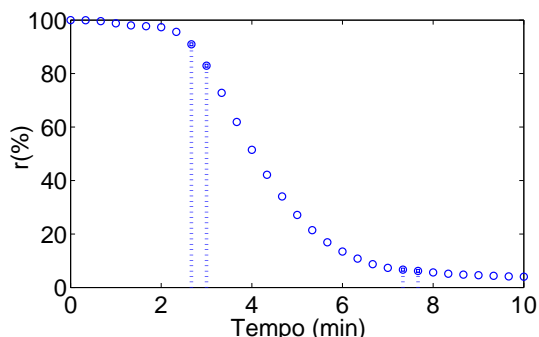


Figura 4.2: Representação geométrica das variáveis preditoras $v_{i=1,\dots,4}$ para um caso real.

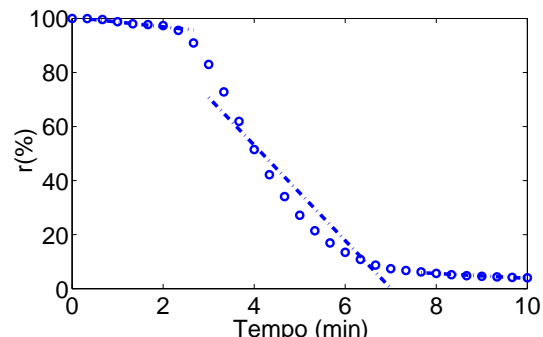


Figura 4.3: Representação geométrica das variáveis preditoras $v_{i=5,6,7}$ para um caso real.

A figura 4.2 ilustra as quatro variáveis selecionadas como representativas dos pontos de mudança das séries. Estas variáveis dividem as séries temporais em três zonas: a primeira, correspondente às nove observações entre a administração do *bolus* e $t = 2.7$ min, a segunda zona começa em $t = 3.0$ min e termina em $t = 7.3$ min, o que significa que esta zona tem catorze observações e, finalmente, a terceira zona começa em $t = 7.7$ min e tem sete observações. O passo seguinte é associar a cada uma destas três zonas um declive que será estimado por um método robusto, devido à presença de ruído e ao reduzido número de observações.

A estimação por regressão robusta (ver subsecção 4.1.1 e referências citadas) é um método para ajustar um modelo linear por forma a minimizar uma função custo quadrática ponderada, que deu provas de produzir estimativas robustas de parâmetros na presença de *outliers* nos dados. Portanto, as tendências do nível NMB, RT_1 , RT_2 , RT_3 , nos intervalos de tempo $[0, 2.7]$, $[3.0, 7.3]$, $[7.7, 10.0]$, são avaliadas por meio de regressão robusta. Assim, são adicionadas mais três variáveis $v_5 = RT_1$, $v_6 = RT_2$, $v_7 = RT_3$ para caracterizar o perfil do nível de NMB durante os primeiros 10 minutos. A figura 4.3 ilustra os resultados da estimação desses declives para um caso clínico real.

Para completar a caracterização da resposta individual nos primeiros 10 minutos após a administração do *bolus*, uma última variável ou preditor, v_8 , é incluída neste conjunto de variáveis. Esta variável, designada por FAUC, representa a razão entre a área sob a curva durante os primeiros 10 minutos (área colorida na figura 4.4) e a área total. Na tabela 4.1 está resumido o conjunto dos atributos, $\mathcal{P} = \{v_i\}_{i=1,\dots,8}$, que caracterizam a resposta de cada paciente à administração do mesmo *bolus* de *atracurium*. Este conjunto de oito variáveis, geometricamente representadas na figura 4.5, constituem o conjunto de atributos a ser utilizado para prever a dose de *atracurium* em estado estacionário u_{ss} .

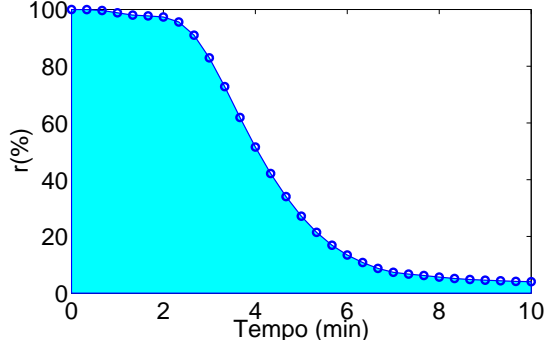


Figura 4.4: Representação geométrica da variável preditora v_8 para um caso real.

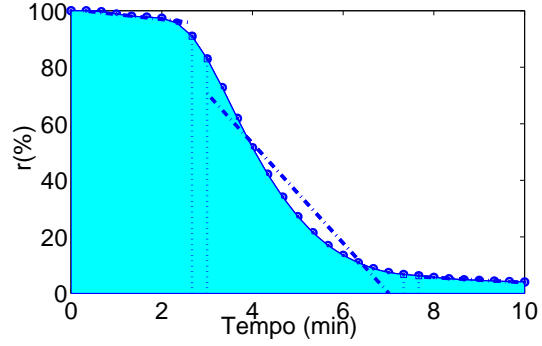


Figura 4.5: Representação geométrica das variáveis preditoras $v_{i=1,\dots,8}$ para um caso real.

$v1$	$v2$	$v3$	$v4$	$v5$	$v6$	$v7$	$v8$
$r(2.7)$	$r(3.0)$	$r(7.3)$	$r(7.7)$	RT_1	RT_2	RT_3	$FAUC$

Tabela 4.1: Conjunto de variáveis / atributos que caracterizam a resposta individual.

Para a aplicação quer de métodos de classificação supervisionada quer de regressão linear na construção de um modelo de previsão, é necessário um conjunto de dados em que para cada conjunto de preditores ou variáveis independentes, $\mathcal{P} = \{v_i\}_{i=1,\dots,8}$, esteja associada uma variável dependente ou a prever, u_{ss} , conhecida. Tal como já foi referido, o acesso à dose u_{ss} só é possível para os dados obtidos por simulação. Assim sendo, 5000 casos de níveis de NMB, $r(t)$, são simulados a partir do modelo estocástico $SMPP$, equações (3.3) e (3.8), e a partir daí é formada a matriz de dados a modelar. Isto corresponde à geração aleatória de 5000 pares (α, γ) de acordo com a distribuição da equação (3.8). Posteriormente, é calculado o nível de NMB a partir da equação (3.3), bem como a dose no estado estacionário u_{ss} , para obter o valor de referência de 10% ($ref = 10$), por recurso à equação (3.15). Este conjunto de dados será de agora em diante designado por $\mathcal{NB}_{\mathcal{R}5000}$.

Para cada um dos 5000 casos são calculados, não só os preditores $\mathcal{P} = \{v_i\}_{i=1,\dots,8}$ referidos na tabela 4.1 como, também, o nível de NMB no estado estacionário r_{ss} induzido pela previsão da dose u_{ss} e derivado através da equação (3.14) — onde $r_{ss} = \lim_{t \rightarrow \infty} r(t)$. O facto de, clinicamente, o nível de NMB no estado estacionário poder assumir valores compreendidos entre 5% e 15%, sem que tal seja encarado como um problema, irá, também, ser utilizado para avaliar a eficácia da metodologia proposta.

Todos os cálculos são realizados na versão 7.10.0 do MATLAB(R2010a).

4.2.2 Abordagem não paramétrica - Classificação supervisionada

Classificação da variável contínua ou regressão

Os classificadores para prever a dose de manutenção obtida a partir da aplicação dos algoritmos árvore de regressão e k NN aos dados $\mathcal{NB}_{\mathcal{R}_{5000}}$ são designados, respetivamente, $CART_R$ e kNN_R . Como a eficácia do classificador kNN_R está relacionada com o número de vizinhos (k) utilizados na aplicação do método k NN, é feita uma prévia seleção com base na precisão da previsão quando são considerados os valores de k de 1 a 10 para os classificadores. Nesta aplicação, a maior precisão ocorre para $k = 2$.

A previsão de dose para $\mathcal{NB}_{\mathcal{R}_{5000}}$ apresenta um máximo para o erro absoluto percentual de 17% para o algoritmo $CART_R$ e 15% para o kNN_R . As duas previsões levam a erros absolutos percentuais, $|\hat{u}_{ss} - u_{ss}|/u_{ss} * 100$, inferiores a 10% em mais de 99.7% dos casos. Estes dois resultados, juntamente com as suas medidas de precisão da previsão, estão resumidos na tabela 4.2. Para a precisão da previsão e para a validação cruzada 'deixa-um-fora' obtiveram-se, respetivamente, os valores da raiz quadrada do erro quadrático médio ($RMSE$) de 0.245 e 0.403 para o classificador $CART_R$, e de 0.120 e 0.225 para o classificador kNN_R . Estes valores indicam que o classificador kNN_R é mais preciso do que o $CART_R$.

As dose previstas \hat{u}_{ss} para todos os 5000 casos conduziram a valores para o nível de NMB dentro do intervalo clinicamente requerido [5%, 15%].

Classificador		$CART_R$	kNN_R
$RMSE$	Precisão da previsão	0.245	0.120
	'deixa-um-fora'	0.403	0.225
Máximo do erro absoluto percentual		17%	15%
% de casos com erros absolutos percentuais inferiores a 10%		99.72%	99.96%

Tabela 4.2: Algumas medidas dos erros para os dois classificadores por regressão, $CART_R$ e kNN_R .

Classificação da variável por classes

A classificação da variável como discreta em vez de contínua, requer a definição das classes, e consequente valor a elas associado, para a variável dependente u_{ss} . A formação dessas classes deve ter em consideração as recomendações clínicas para a administração *atracurium* (Drugs.com, 2012), pois é fundamental que estas sejam clinicamente aceitáveis. Na ausência de informação adicional sobre os limites das classe, a abordagem consiste em analisar 500 valores da dose de u_{ss} obtidos através da simulação de novos conjuntos de dados,

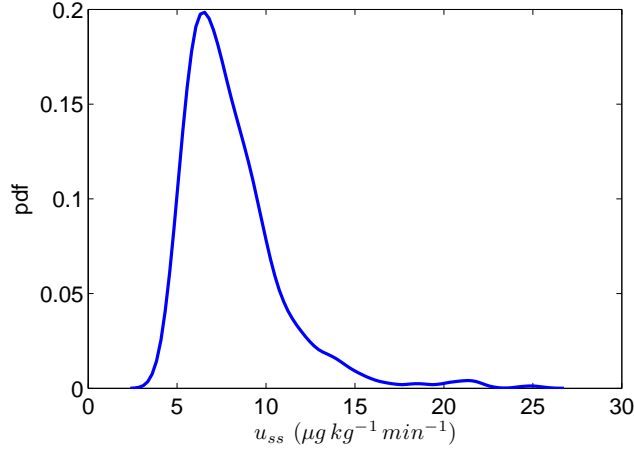


Figura 4.6: Função densidade de probabilidade estimada da dose em estado estacionário para 500 casos simulados.

conforme atrás descrito. A figura 4.6 representa a função densidade de probabilidade das 500 doses de manutenção — estimador de densidade pelo método do núcleo, assumindo núcleo gaussiano com 100 pontos igualmente espaçados (MATLAB 7.10.0 (R2010a)).

A identificação do número de grupos no conjunto de dados é conseguida utilizando um método baseado na teoria da taxa de distorção (Sugar e James, 2003). Neste método, o método do salto, é usada a teoria da taxa de distorção para descrever o comportamento da distorção na presença ou ausência de grupos. A distorção é a distância média, por dimensão, entre cada observação e o centro do grupo mais próximo,

$$\hat{d}_K = \frac{1}{p} \min_{\mathbf{c}_1, \dots, \mathbf{c}_K} \mathbb{E}[(\mathbf{X} - \mathbf{c}_x)^T \Sigma^{-1} (\mathbf{X} - \mathbf{c}_x)],$$

onde o índice superior T indica a transposta, Σ é a matriz de covariância e K representa o número de grupos. Na verdade, a distorção é simplesmente a média da distância de Mahalanobis, por dimensão, entre \mathbf{X} ($n \times p$) e \mathbf{c}_x (o centro do grupo mais próximo de \mathbf{X}).

Os resultados obtidos com a aplicação deste método às resposta ao *bolus* de *atracurium* em ambos os conjuntos de dados, casos reais e casos simulados, leva a um número de grupos perto de 20.

Para iniciar a formação das classes, ter-se-á em consideração a dose mínima recomendada para o agente NMB *atracurium*, $5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, esta será usada como ponto médio da segunda classe a ser formada.

Assim, tendo tudo isso em consideração, uma nova variável (*class*) é definida a partir da

Classificadores		$CART_C$	kNN_C
% de classificações corretas	Precisão da previsão	94%	96%
	'deixa-um-fora'	81%	90%

Tabela 4.3: Percentagem de classificações corretas para a precisão da classificação e para a validação cruzada 'deixa-um-fora', para os dois classificadores por classes, $CART_C$ e kNN_C .

dose de manutenção u_{ss} expressa em $\mu g\ kg^{-1}\ min^{-1}$:

$$class = \begin{cases} 1 & \text{se} & u_{ss} < 4.75 \\ 1 + l & \text{se} & 4.75 + 0.5 * (l - 1) \leq u_{ss} < 4.75 + 0.5 * l & l = 1, 2, \dots, 13 \\ 14 + l & \text{se} & 11.25 + (l - 1) \leq u_{ss} < 11.75 + l & l = 1, 2, 3 \\ 18 & \text{se} & 14.25 \leq u_{ss} < 16.25 \\ 19 & \text{se} & 16.25 \leq u_{ss} < 20.3 \\ 20 & \text{se} & u_{ss} \geq 20.3 \end{cases} \quad (4.11)$$

Os classificadores para prever a variável $class$, obtidos a partir da aplicação da árvore de regressão e do algoritmo kNN nos dados $\mathcal{NB}_{\mathcal{R}5000}$, são agora designados, respetivamente, por $CART_C$ e kNN_C . Para o método de kNN , o número de vizinhos a ser utilizado é de três, $k = 3$, uma vez que este é o valor que leva a uma maior precisão na previsão. Para estes dois classificadores, as medidas de precisão da previsão estão resumidos na tabela 4.3. Os resultados indicam que o classificador kNN apresenta uma percentagem ligeiramente maior de casos corretamente classificados, 96% e 90%, respetivamente, para as medidas de precisão da previsão e 'deixa-um-fora'. Em ambos, 98% dos casos mal classificados correspondem a situações em que a classificação lhes atribuiu uma classe adjacente à correta. Ao longo dos 5000 casos, apenas duas previsões levaram a fixar os valores de nível de NMB fora do intervalo considerado clinicamente aceitável [5%, 15%].

Comentários

Dois métodos de classificação supervisionada foram aplicados em duas variáveis dependentes — u_{ss} para a regressão e $class$ para classificação. Isso resulta em dois classificadores para prever a variável u_{ss} e outros dois para prever a variável $class$. Para comparar as previsões assim obtidas, os erros relativos são calculados e representados na figura 4.7. Note-se que o ponto médio de cada intervalo definido em (4.11) é utilizado como o valor de u_{ss} correspondente ao previsto para a variável $class$. Todos os classificadores levam a previsões que apresentam erros absolutos percentuais inferiores a 10% em cerca de 99% dos casos. A classificação por classes apresenta dispersão de erros mais elevados, e indica uma tendên-

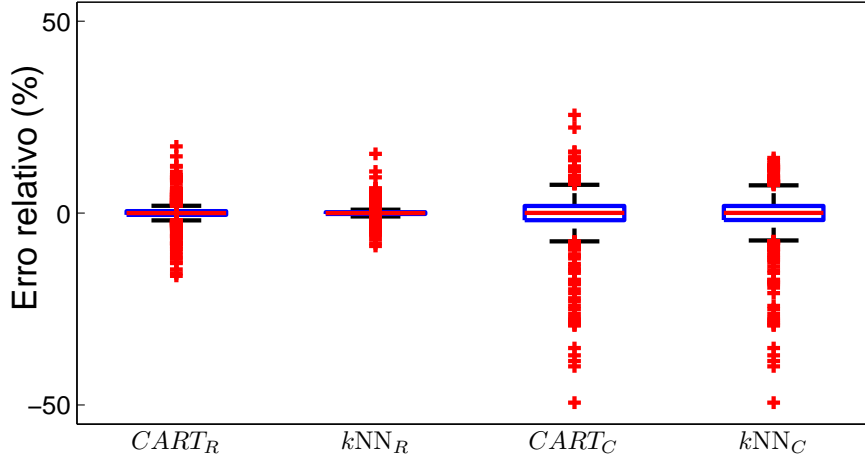


Figura 4.7: Boxplot da percentagem de erros relativos, $(\hat{u}_{ss} - u_{ss})/u_{ss} * 100$, para os quatro classificadores.

cia a subdosar. Em geral, a classificação por regressão parece produzir melhores previsões e erros menores.

Embora os resultados na abordagem por classificação não sejam tão bons como por regressão, ambos conduzem a boas previsões, uma vez que, das 5000 doses previstas u_{ss} apenas duas fixam o valor do nível de NMB fora do referido intervalo [5%, 15%]. Para ilustrar ainda mais o desempenho dos classificadores, a figura 4.8 apresenta os erros relativos de previsão por intervalos, como definidos para a variável *class*, para cada um dos classificadores. A partir da figura 4.8 (b) fica claro que a subdosagem atrás mencionada ocorre na classe 20. Este facto não é surpreendente, pois, na classificação por classes a classe 20 corresponde a uma dose prevista de $22.325 \mu\text{kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ e algumas doses são muito mais elevadas. Todavia, o classificador kNN_R é o mais preciso dos quatro, como é ilustrado pela boxplot a vermelho na figura 4.8 (a), em que a distribuição do erro relativo parece semelhante para todas as classes.

Como observação final, e resultante deste estudo de simulação, considera-se que, de entre as classificações supervisionadas aqui aplicadas, o classificador kNN_R apresenta excelente desempenho para a previsão da u_{ss} individualizada, mas a previsão dada pela árvore de regressão é quase tão boa quanto a dada pelo classificador kNN_R .

Aplicação aos casos clínicos

Nesta secção são analisados os resultados da aplicação dos quatro classificadores na previsão da dose de manutenção para um conjunto de casos clínicos reais.

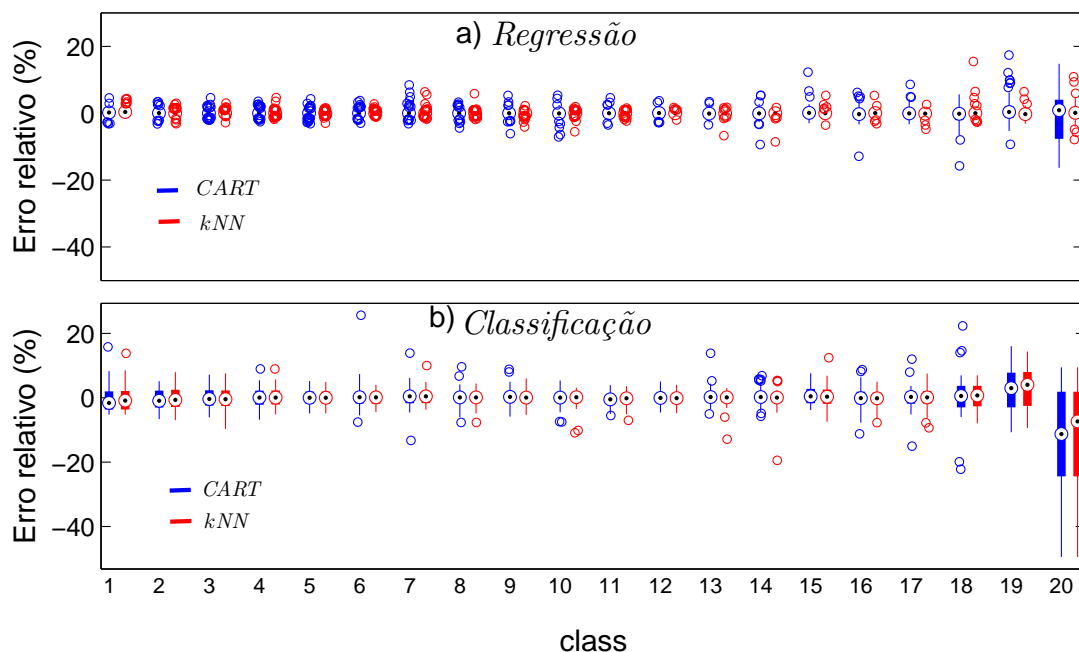


Figura 4.8: Boxplot de $(\hat{u}_{ss} - u_{ss})/u_{ss} * 100$ distribuído pelas classes *class*: a) para os dois classificadores, $CART_R$ (•) e kNN_R (•); b) para os dois classificadores, $CART_C$ (•) e kNN_C (•).

O conjunto de dados, sumariados na tabela 4.4, contém as informações de 46 pacientes submetidos a cirurgia geral com duração não inferior a 150 minutos: o tempo de cirurgia em minutos t , o mínimo Min. , o máximo Max. , a amplitude **Amp**, a média \bar{u} e o desvio padrão s_u da taxa de infusão de *atracurium* administrado $u(t)$, bem como os valores mínimo e máximo do nível NMB $r(t)$ após os primeiros 75 minutos de intervenção cirúrgica (instante após o qual o estado estacionário se presume ter sido atingido).

Os valores da amplitude de $u(t)$, **Amp**, variam entre 4.4 e 28.7 e o desvio padrão varia entre 0.8 e $6.4 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, o que significa que, mesmo após os 75 minutos de infusão, a dose administrada apresenta uma grande variabilidade.

Logo, os valores de \bar{u} são meramente informativos da magnitude da dose de *atracurium* necessária à manutenção para manter um nível de NMB de 10%.

A tabela apresenta, ainda, os valores previstos $CART_R$, kNN_R , $CART_C$ e kNN_C para cada paciente. Tal como antes, os resultados para a classificação por classes, $CART_C$ e kNN_C , correspondem ao ponto médio da classe que foi atribuída ao paciente. Os resultados indicam que as previsões obtidas pela abordagem de regressão são, em geral, semelhantes às previsões obtidas pelo método de classificação. O mesmo se verifica para os dois métodos CART e kNN que produzem valores semelhantes. Além disso, para a maioria dos casos, os quatro valores previstos estão perto da dose média administrada, \bar{u} . Note-se que, para alguns

Case	t (min)	u(t)					r(t)		Dose prevista para u_{ss}			
		Min.	Max.	Amp	s_u	\bar{u}	Min.	Max.	$CART_R$	kNN_R	$CART_C$	kNN_C
1	307	1.6	19.8	18.3	1.6	6.2	7.2	11.4	5.9	5.3	6.0	5.5
2	161	2.5	19.8	17.3	3.7	12.5	9.1	13.2	9.0	8.9	8.5	9.0
3	206	1.1	8.2	7.1	1.3	4.4	8.5	11.4	6.7	7.1	6.5	7.0
4	191	0.0	19.0	19.0	3.5	5.1	6.5	12.8	6.4	4.8	6.5	5.0
5	198	0.0	16.7	16.7	3.0	8.9	7.3	11.7	8.1	6.6	8.0	6.5
6	208	0.0	24.3	24.3	4.5	7.8	8.3	12.2	7.5	8.2	7.5	8.0
7	186	4.5	16.2	11.7	2.3	8.9	8.2	13.2	7.2	6.6	7.0	6.5
8	155	3.6	12.8	9.2	1.6	7.0	9.1	10.3	7.1	5.8	7.0	6.0
9	158	2.8	11.4	8.6	1.7	7.9	8.4	11.0	6.8	5.7	7.0	6.0
10	153	4.4	15.1	10.7	2.6	10.8	8.7	11.7	6.8	4.9	8.0	5.0
11	240	4.0	8.4	4.4	0.8	6.0	9.1	10.4	8.0	16.6	8.0	18.3
12	202	2.7	9.4	6.7	1.4	5.9	8.5	11.1	9.3	5.1	9.0	5.0
13	162	3.7	11.8	8.1	1.6	7.9	8.1	11.5	7.4	6.7	7.0	6.5
14	201	0.0	20.1	20.1	5.1	5.4	1.5	12.9	5.2	5.0	5.0	5.0
15	179	0.0	28.7	28.7	3.6	15.7	7.3	12.2	7.9	14.3	8.0	15.3
16	161	0.0	13.8	13.8	2.5	8.9	7.2	11.4	8.0	9.4	8.0	9.5
17	295	0.0	19.1	19.1	4.7	4.0	7.8	16.8	6.6	4.9	6.5	5.0
18	243	12.3	26.0	13.7	3.8	20.8	9.2	11.0	8.2	10.2	9.0	10.0
19	184	0.0	10.3	10.3	1.8	4.8	8.2	11.9	6.3	5.0	6.5	5.0
20	196	3.4	11.0	7.6	1.3	6.4	9.0	11.5	8.0	4.6	8.0	4.5
21	356	0.0	24.1	24.5	5.7	5.8	3.2	14.0	5.9	4.5	6.0	4.5
22	340	0.0	26.0	26.0	4.2	7.5	5.9	14.0	6.4	5.6	7.5	5.5
23	232	0.4	9.4	9.0	1.3	5.0	8.3	11.5	8.4	6.4	8.5	6.5
24	227	0.0	19.1	19.1	3.1	4.5	7.3	13.1	8.4	15.4	8.0	18.3
25	195	2.0	13.0	11.0	2.2	7.4	8.1	12.3	7.9	7.0	8.0	7.0
26	221	0.0	22.2	22.2	4.5	6.3	7.0	12.3	6.1	4.8	6.0	5.0
27	187	0.0	17.8	17.8	3.8	4.7	6.2	13.4	7.6	8.1	7.5	8.0
28	248	0.0	16.1	16.1	2.7	4.7	5.2	14.5	7.6	5.6	7.5	5.5
29	252	0.0	12.2	12.2	2.6	3.9	7.5	11.8	9.5	13.4	9.5	13.8
30	251	0.0	11.2	11.2	1.8	4.0	8.4	14.2	6.8	6.5	7.0	6.5
31	169	0.0	11.7	11.7	1.9	7.2	8.2	11.5	6.7	5.0	6.5	5.0
32	401	0.0	24.5	24.5	4.9	6.7	6.9	14.4	9.0	4.4	8.5	4.5
33	205	0.0	12.6	12.6	1.8	6.0	8.9	11.1	7.0	5.3	7.0	5.5
34	348	0.0	19.9	19.9	3.0	9.6	5.0	14.6	9.0	8.9	8.5	9.0
35	344	0.0	8.5	8.5	1.3	4.2	7.7	11.9	6.8	5.0	7.0	5.0
36	180	0.0	14.5	14.5	2.4	6.9	8.5	11.5	8.4	6.7	8.5	6.5
37	223	0.0	21.9	21.9	5.3	6.5	4.2	14.2	6.7	5.6	7.0	5.5
38	274	0.0	18.5	18.5	3.9	5.2	5.2	27.4	10.7	7.1	10.5	7.0
39	229	1.3	10.4	9.1	1.4	5.9	7.5	13.2	7.0	4.7	7.0	4.5
40	237	5.2	16.7	11.5	2.5	9.9	6.3	13.3	7.6	5.6	7.5	5.5
41	258	0.0	12.8	12.8	1.6	8.4	8.7	13.6	7.6	6.0	7.5	6.0
42	184	3.8	26.0	22.2	5.4	14.7	7.3	15.9	9.3	4.7	9.5	5.0
43	205	0.7	10.3	9.6	1.5	4.2	8.7	11.5	11.7	6.1	12.8	6.0
44	219	0.0	26.9	26.9	6.4	10.0	5.6	16.6	9.0	18.5	7.5	18.3
45	188	0.0	18.5	18.5	4.9	5.9	5.5	15.5	6.5	7.6	6.5	7.5
46	165	0.0	14.4	14.4	1.6	5.4	9.0	11.5	7.6	5.6	7.5	5.5

Tabela 4.4: Descrição estatística do regime de administração do *atracurium* durante a intervenção clínica, assim como as quatro doses no estado estacionário previstas para os 46 registos clínicos com duração superior a 150 minutos.

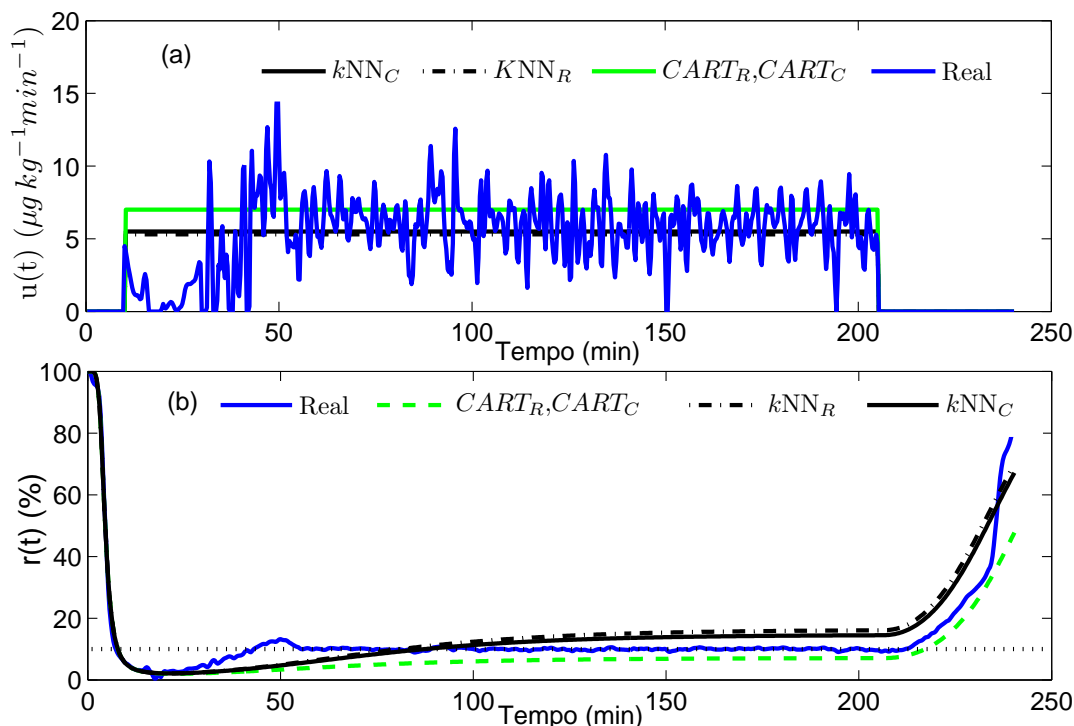


Figura 4.9: (a) Perfil de dose previsto pela abordagem proposta neste trabalho e o perfil da dose real administrada ao paciente; (b) nível de NMB induzido pela correspondente dose representada em (a).

casos, os valores previstos em kNN diferem substancialmente da dose média.

Em resumo, os resultados indicam $CART_C$ como o mais adequado para os dados clínicos.

Com o objetivo de ilustrar os resultados de um regime de administração clínica atual (real) e o proposto neste trabalho, uma comparação adicional é realizada, como a seguir se descreve: estimar o modelo individual a partir do nível de NMB observado e na dose de *atracurium* administrada, como descrito na secção 3.3.4 no capítulo 3 (Rocha et al., 2013b). Depois, usando as doses de fármacos previstas em $CART_R$, $CART_C$, kNN_R e kNN_C , obter as correspondentes respostas do nível de NMB através do sistema (3.3). A figura 4.9 ilustra esta comparação para o paciente número 33: (a) representa os perfis das doses previstas pelos quatro classificadores, $CART_R$, $CART_C$, kNN_R e kNN_C , e o perfil da dose real, administrada ao paciente, (b) representa o nível de NMB para as quatro doses previstas e o nível de NMB observado. A partir desta representação, fica claro que as doses previstas são mais estáveis do que a dose dada ao doente e que todas as respostas apresentam um nível de NMB próximo do valor pretendido de 10%.

4.2.3 Abordagem por recurso a regressões lineares

De entre as abordagens paramétricas utilizadas na previsão de variáveis contínuas, com base em preditores quantitativos, a mais divulgada é a regressão linear. Portanto, essa abordagem é, também, ensaiada para obtenção de modelos que permitam prever em tempo real a infusão no estado estacionário u_{ss} com base no perfil da resposta ao *bolus* inicial. São considerados modelos lineares generalizados assumindo para a componente estocástica a distribuição Normal e a distribuição Gama. No caso em que se assuma a distribuição Normal para a componente estocástica os modelos são estimados por dois métodos: mínimos quadrados e regressão quantílica.

Definição dos modelos

A fim de realizar este estudo, são utilizados os dois conjunto de dados, $\mathcal{NB}_{\mathcal{RA}}$ e $\mathcal{NB}_{\mathcal{R5000}}$. São quinze, no total, o número de regressões a estimar para a previsão da dose de manutenção u_{ss} , com base nas oito variáveis atrás descritas. No entanto, o número de modelos a estimar são descritos pelas três equações:

$$\log(u_{ss}) = a_1v1 + a_2v2 + a_3v3 + a_4v4 + a_5v5 + a_6v6 + a_7v7 + a_8v8 + \epsilon, \quad (4.12)$$

$$\log(u_{ssi}) = a_1(v1 + v2) + a_2(v3 + v4) + a_3v5 + a_4v6 + a_5v7 + a_6v8 + \epsilon, \quad (4.13)$$

$$\log(u_{ssi}) = a_1v5 + a_2v6 + a_3v7 + a_4v8 + \epsilon, \quad (4.14)$$

Cada um dos três modelos representados nas equações (4.12), (4.13) e (4.14) é estimado pelos seguintes métodos:

- método dos mínimos quadrados (considerando a presença de heteroscedasticidade), modelos 1, 6 e 11;
- método dos mínimos quadrados considerando modelos lineares generalizados (assumindo a distribuição gama), modelos 2, 7 e 12;
- regressão quantílica para o quantil 0.25, modelos 3, 8 e 13;
- regressão quantílica para o quantil 0.5, modelos 4, 9 e 14;
- regressão quantílica para o quantil 0.75, modelos 5, 10 e 15.

Estes modelos são estimados por recurso à base de dados $\mathcal{NB}_{\mathcal{RA}}$.

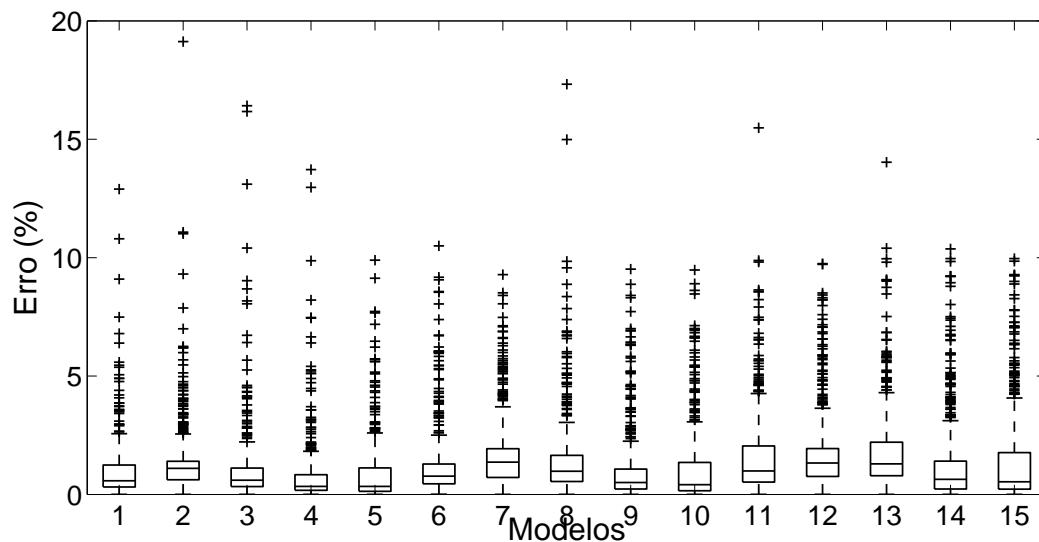


Figura 4.10: Boxplot de $|\hat{u}_{ss} - u_{ss}| / u_{ss} * 100$ para as 15 regressões.

Modelo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
erros $\leq 10\%$ (%)	94	90	94	94	92	88	89	89	88	86	85	85	86	82	79

Tabela 4.5: Percentagem de casos com erros não superiores a 10%.

Análise dos resultados

A comparação do desempenho dos 15 modelos de regressão é baseada no erro absoluto percentual, cujas boxplots se encontram representadas na figura 4.10, na média do erro absoluto percentual, que varia entre 5.0% e 7.9%, e na percentagem de casos com erros acima de 10% (tabela 4.5). Além disso, e considerando que para um valor de referência de 10% o nível NMB entre 5% e 15% é clinicamente admissível, é calculado para cada modelo de regressão o número de doses previstas \hat{u}_{ss} que conduzem a um nível de NMB fora desse intervalo. Os modelos 1 e 2 apresentam a menor taxa (2%) de previsões que conduzem a valores para o nível de NMB fora do intervalo [5%, 15%]; já o modelo 15 apresenta a taxa mais elevada (8%).

A mesma análise foi feita, posteriormente, para os erros na base de dados $\mathcal{NB}_{\mathcal{R}5000}$, e os resultados obtidos foram semelhantes; logo, o estudo realizado com base nos casos simulados indica que os modelos de regressão propostos podem ser utilizados para prever a dose u_{ss} em tempo real.

Aplicação aos casos clínicos

A aplicação destes modelos de previsão aos dados clínicos pôs em evidência a desvantagem destes modelos, ou seja, o facto de não serem robustos à presença de ruído nas variáveis explicativas levou, em alguns casos, a previsões de doses demasiado elevadas.

Apesar dos bons resultados na previsão da dose nas bases de dados simuladas, esta abordagem é desaconselhada para a previsão da dose em tempo real, pois existe o risco de uma sobredosagem nestes modelos devido à presença de possível ruído no sinal filtrado, $r(t)$.

4.2.4 Comentários adicionais

A definição da dose de fármaco, de acordo com a intensidade do estímulo cirúrgico e a resposta do paciente, é justificada pela variabilidade farmacocinética e farmacodinâmica entre pacientes. Uma dose que é excessiva para um paciente talvez não seja suficiente para outro. Por esta razão, e sem surpresa, nenhum regime único de administração de fármaco ou de combinação de fármacos se aplica a todos os pacientes.

Este estudo de caso centra-se no relaxante neuromuscular *atracurium* e na sua influência no bloqueio neuromuscular. O sistema de bloqueio neuromuscular induzido pelo *atracurium* é um sistema dinâmico. Sistemas dinâmicos aparecem frequentemente em biomedicina e, algumas vezes, não são identificáveis em tempo real ou são mal identificados, como neste caso. No presente contexto, a análise espectral de Walsh-Fourier — que é uma ferramenta poderosa para a análise exploratória de séries temporais — e a regressão robusta foram conjugadas com sucesso para levarem a um conjunto de preditores informativo que contribuem diretamente para prever a dose individual de *atracurium* a administrar.

Este mesmo estudo pode facilmente estender-se a outros protocolos de administração do fármaco, a outros fármacos anestésicos ou mesmo a outros sistemas fisiológicos.

4.3 Modelo de previsão para o regime de administração: fármaco *propofol*

Nas últimas décadas o *propofol* estabeleceu-se como um agente de administração intravenosa para a indução e manutenção em ambos os procedimentos: sedação e anestesia geral. De modo a alcançar os efeitos desejados, devem ser concebidas estratégias clínicas apropriadas para o regime de administração deste fármaco. Por outro lado, é importante para evitar ou minimizar os efeitos secundários que podem estar associados a efeitos adversos como,

por exemplo, problemas cardiorrespiratórios e atrasos na recuperação.

A partir da experiência clínica relatada num grande número de análises publicadas, verifica-se que um sistema como o do TCI para a administração de *propofol* é útil. Todavia, o facto do algoritmo de administração utilizado não ser de acesso público, é uma restrição à ampla utilização de tais sistemas.

Para o *propofol*, o sistema TCI tem programado no software dois modelos PK/PD, Schnider e Marsh (Absalom e Struys, 2007), que o anestesista pode escolher aquando da programação da concentração pretendida, C_T , para aquela intervenção clínica. Há estudos que afirmam ser o modelo Schnider o modelo PK/PD mais adequado, de entre os dois modelos programados, para determinar a taxa de infusão do *propofol* por forma a obter um perfil de concentrações de efeito desejável. No entanto, o modo como os modelos estão programados no TCI, para determinar a taxa de infusão ao longo do tempo, não está disponível para consulta.

O objetivo deste trabalho é inferir os *bolus* e a subsequente taxa de infusão usando modelos lineares dependentes das características do paciente e da C_T (Rocha et al., 2012, 2013c). Os modelos são desenvolvidos com base num conjunto de dados clínicos, \mathcal{RCP} , recolhidos com o sistema de controlo RugLoopII em pacientes submetidos a ultrassonografia endoscópica sob sedação e analgesia com *propofol* e *remifentanil*, e usam os dados do paciente (idade, peso, altura e massa corporal magra) e a C_T como variáveis independentes do modelo.

A fim de avaliar o desempenho dos modelos, o conjunto de dados é dividido aleatoriamente em um conjunto de treino com 74 casos e um conjunto de teste com os restantes 10 casos. Os modelos são calibrados usando o conjunto de treino, e são realizadas análises aos resíduos para estudar a qualidade do ajuste dos modelos. Com o propósito de avaliar o desempenho preditivo dos modelos, é calculado, para os 10 casos no conjunto de teste, a raiz quadrada dos erro quadrático médio ($RMSE$) e a média do erro absoluto percentual ($MAPE$)

4.3.1 Modelo para os *bolus*

Faz parte do procedimento clínico administrar um *bolus* num curto período de tempo, com a finalidade de alcançar rapidamente um determinado estado fisiológico. O *bolus* de *propofol* que cada paciente recebe não depende apenas da concentração de *propofol* pretendida e das características específicas do paciente, mas também do seu estado anterior. Para cada caso ou indivíduo, há uma C_T inicial e um *bolus* inicial, mas há indivíduos para os quais a C_T necessita de ser reajustada, o que significa que a esses é-lhes administrado mais *bolus* de

cada vez que a C_T aumenta. Embora haja *bolus* repetidos para alguns indivíduos, estes não são correlacionados. Assim, o conjunto de dados para o *bolus* pode ser encarado como um conjunto de dados independentes, e o objetivo é expressar o *bolus* Y como uma função linear (nos parâmetros) das características do paciente representada pela equação de regressão linear:

$$Y = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \epsilon \quad (4.15)$$

onde a matriz \mathbf{X} contém:

- informação sobre o paciente - a idade do paciente em anos, Age ; o peso do paciente em quilogramas, $Weight$; a altura do paciente em centímetros, $Height$; a massa magra em quilogramas, LBM ;
- concentração de *propofol* pretendida, C_T em $\mu g\ ml^{-1}$;
- informação sobre o estado anterior do paciente:
 - o aumento na C_T de *propofol* necessária, $\Delta C_T (> 0)$, no início vem $\Delta C_T = C_T$;
 - se é ou não o primeiro *bolus*, codificado como variável binária:

$$Dum = \begin{cases} 1, & \text{se é um bolus inicial} \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases}$$

- termos de interação

e ϵ , que representa o erro aleatório não observado. É um vetor de variáveis aleatórias com média nula e matriz de variâncias e covariâncias com entradas nulas exceto na diagonal em que as entradas são dadas por σ_i^2 .

O *bolus* de *propofol* em mililitros, $bolus$, é obtido através do modelo descrito pela seguinte equação:

$$\begin{aligned} bolus = & \beta_0 + \beta_1 Weight + \beta_2 Height + \beta_3 LBM + \beta_4 C_T + \beta_5 \Delta C_T + \beta_6 Age \cdot \Delta C_T \\ & + \beta_7 Dum \cdot C_T. \end{aligned} \quad (4.16)$$

Na tabela 4.6 encontram-se registadas as estimativas dos coeficientes do modelo obtidas pelo método dos mínimos quadrados (OLS) e os respetivos valores da prova, obtidos com base no estimador de White, devido à possível presença de heteroscedasticidade nas perturbações do modelo. O modelo estimado apresenta um coeficiente de determinação $R^2 = 0.98$, i.e., 98% das variações do *bolus* de *propofol* em torno do seu valor médio são explicadas pelas variações nas variáveis explicativas consideradas. Uma outra avaliação

Tabela 4.6: Estimativas dos coeficientes da equação (4.16).

Variável	Coeficiente	valor da prova (p-value)
1	-2.091	0.0010
<i>Weight</i>	0.01936	0.0000
<i>Height</i>	0.01441	0.0052
<i>LBM</i>	-0.03152	0.0000
C_T	0.1664	0.0000
ΔC_T	2.140	0.0000
$Age \cdot \Delta C_T$	-0.005657	0.0000
$Dum \cdot C_T$	-0.3407	0.0007

da qualidade do ajuste é feita através da função de densidade de probabilidade do erro — estimador de densidade pelo método do núcleo, assumindo núcleo gaussiano com 100 pontos igualmente espaçados (MATLAB 7.10.0 (R2010a)) — que se encontra representada na figura 4.11. Como os erros são simetricamente distribuídos em torno de zero, e não existe nenhuma correlação entre os erros e o *bolus*, não existem indícios que questionem a validade do modelo.

Para interpretar o modelo pode-se começar por analisar o sinal dos coeficientes associados às informações sobre o paciente: os coeficientes β_1 e β_2 associados ao peso e à altura, respetivamente, são positivos, indicando que os pacientes mais pesados e mais altos precisam de mais *bolus*; os coeficientes β_3 e β_6 associados com a massa corporal magra e a idade, respetivamente, são negativos, indicando que uma maior massa corporal magra, bem como um aumento na idade levam a uma diminuição do *bolus*.

Analisando os coeficientes de β_4 , β_5 , β_6 e β_7 é fácil concluir que o *bolus* aumenta com o aumento da C_T de *propofol*. Além disso, esse aumento é tanto maior quanto mais jovem é o paciente.

O modelo estimado para a equação (4.16) é aplicado na previsão do *bolus* a administrar ao conjunto de teste. Neste conjunto de 10 casos previram-se 10 *bolus* iniciais e 20 *bolus* intermédios. Os erros estão compreendidos entre um mínimo de -0.165 ml e um máximo de 0.191 ml com uma média de -0.007 ml e um desvio padrão de 0.088 ml , o que corresponde a erros absolutos percentuais entre 0,3% e 24%, com uma média de 6%. A análise dos erros é consistente com um bom desempenho do modelo. Para ilustrar esta constatação, na figura 4.12, está representado o *bolus* como uma taxa de infusão média sobre o Δt_{bolus} observado para o caso 9, o que é particularmente interessante, dado que existem várias alterações da concentração pretendida, C_T .

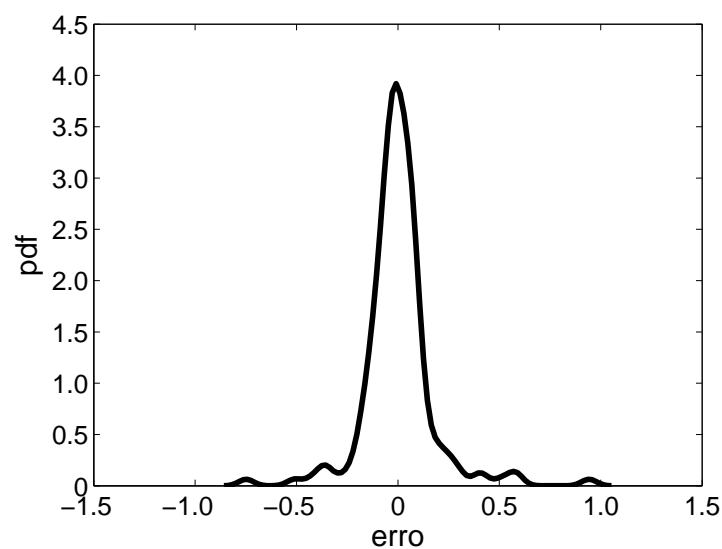


Figura 4.11: Função densidade de probabilidade estimada dos erros nas estimativas dos *bolus* com base na equação (4.16).

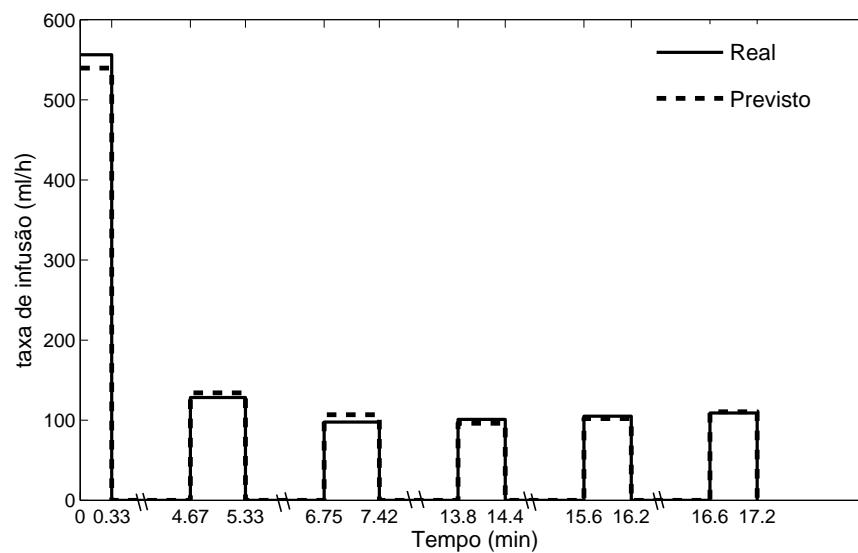


Figura 4.12: Taxa de infusão média para o *bolus* de *propofol* para um caso do conjunto de teste - caso 9.

4.3.2 Modelo da taxa de infusão de *propofol*

A estrutura dos dados disponíveis para modelar a taxa de infusão contínua é bastante diferente da estrutura dos dados da secção anterior. Neste caso, e para cada paciente, a taxa de infusão (calculada a partir do volume total de infusão) e os valores das concentrações pretendidas para o *propofol*, C_T , estão registados a cada 5 segundos. A taxa de infusão, obviamente, está correlacionada com o tempo e, portanto, este conjunto de dados consiste num conjunto de dados longitudinais. Este tipo de dados, em que o comportamento das entidades é observado ao longo do tempo (Fahrmeir e Tutz, 2001), têm as dimensões transversais da série e do tempo, e permitem o estudo da dinâmica individual, bem como da ordenação dos eventos no tempo. Existem vários modelos disponíveis na literatura para dados longitudinais. Neste trabalho serão considerados modelos populacionais de efeitos aleatórios que contêm explicitamente um efeito não observado constante no tempo (Wooldridge, 2002). Seja y_{it} a taxa de infusão do i -ésimo paciente no momento t e seja \mathbf{X}_{it} a matriz de projeto que contém, para cada t , não apenas as variáveis que informam sobre as características do paciente e da concentração pretendida de *propofol*, mas também informações sobre o tempo decorrido desde o início da administração de *propofol*, t , em segundos e o tempo decorrido desde a última alteração na C_T , $t_{\Delta C_T}$, mais as interações. Assim, resulta:

$$y_{it} = \alpha + \mathbf{X}_{it}\beta + v_{it} \quad (4.17)$$

onde $v_{it} = \nu_i + \epsilon_{it}$ são as interseções específicas de cada grupo. Para cada t , v_{it} é a soma dos efeitos não observados, ν_i , com um erro idiossincrático, ϵ_{it} , que descreve as variações ao longo do tempo e de indivíduo para indivíduo.

O conjunto de dados de treino constitui um conjunto de dados longitudinais (ou em painel) e o modelo em questão é da forma da equação (4.17). Este é estimado por OLS, assumindo que, quer os efeitos do tempo quer os efeitos do indivíduo são desprezáveis, *pooled* OLS, considerando que existe heteroscedasticidade devido aos grupos identificados pela C_T . A análise residual indica a ausência de autocorrelação e uma distribuição aproximadamente simétrica em torno de zero apoiando a ideia de um modelo adequado.

O modelo estimado é descrito pela seguinte equação com os valores dos coeficientes registados na tabela 4.7:

$$\begin{aligned} IR_t = & (\beta_1 + \beta_2 Age + \beta_3 Weight + \beta_4 Weight^2 + \beta_5 Height \cdot Weight + \beta_6 LBM \cdot \\ & \cdot Weight) \cdot C_{Tt} + (\beta_7 Age + \beta_8 Height + \beta_9 C_{Tt} + \beta_{10} C_{Tt} \cdot t + \beta_{11} C_{Tt} \cdot t^2) \cdot t \\ & + (\beta_{12} Age + \beta_{13} C_{Tt} + \beta_{14} Height \cdot t_{\Delta C_T} + \beta_{15} Age \cdot t_{\Delta C_T}) \cdot t_{\Delta C_T}, \end{aligned} \quad (4.18)$$

Tabela 4.7: Estimativas dos coeficientes da equação (4.18).

Variável	Coeficientes	Valor da prova (p-value)
C_T	19.289	0.000
$Age \cdot C_T$	-0.078958	0.000
$Weight \cdot C_T$	-0.16257	0.000
$Weight^2 \cdot C_T$	0.0021733	0.000
$Height \cdot Weight \cdot C_T$	0.0022762	0.000
$LBM \cdot Weight \cdot C_T$	-0.0053415	0.000
$Age \cdot t$	0.0000463	0.000
$Height \cdot t$	-0.0000224	0.000
$C_T \cdot t$	-0.0038381	0.000
$C_T \cdot t^2$	1.01E-06	0.000
$C_T \cdot t^3$	-8.28E-11	0.000
$Age \cdot t_{\Delta C_T}$	0.0000183	0.000
$C_T \cdot t_{\Delta C_T}$	-0.0006188	0.000
$Height \cdot t_{\Delta C_T}^2$	3.44E-09	0.003
$Age \cdot t_{\Delta C_T}^2$	-8.23E-09	0.005

sendo que IR_t é a taxa de infusão de *propofol* em $ml\ hr^{-1}$ no instante t . Considerando que $t_{\Delta C_T} = t - k$, representando k o instante em que a concentração pretendida C_T foi reajustada e reescrevendo a equação (4.18) como apresentada na equação (4.19), é fácil de ver que a taxa de infusão no instante t é a soma de três componentes (delimitadas pelos parênteses []). A primeira, que se pode considerar como a base de partida, depende das características do paciente e da concentração pretendida naquele instante; a segunda resulta do reajustamento da concentração pretendida, e corresponde a uma alteração da componente de base; finalmente, a terceira modela a componente da dinâmica de IR_t que depende do tempo.

$$\begin{aligned}
IR_t = & \left[(\beta_1 + \beta_2 Age + \beta_3 Weight + \beta_4 Weight^2 + \beta_5 Height \cdot Weight + \beta_6 LBM \cdot \right. \\
& \cdot Weight) \cdot C_{T_t} \left. \right] + \left[(\beta_{14} Height + \beta_{15} Age) k^2 - (\beta_{12} Age + \beta_{13} C_{T_t}) k \right] \\
& + \left[(\beta_7 Age + \beta_8 Height + \beta_9 C_{T_t} + \beta_{12} Age + \beta_{13} C_{T_t} - 2k(\beta_{14} Height \right. \\
& + \beta_{15} Age) + (\beta_{10} C_{T_t} + \beta_{14} Height + \beta_{15} Age) t + \beta_{11} C_{T_t} \cdot t^2 \left. \right] t. \quad (4.19)
\end{aligned}$$

A partir da análise dos coeficientes e com base na gama de valores das variáveis, resulta a seguinte interpretação do modelo:

- no início, e para uma concentração pretendida nula, a taxa de infusão é zero;

- a taxa de administração de base aumenta com o aumento da C_T de *propofol* e esse aumento é tanto maior quanto mais pesado, mais alto, mais jovem e menor for a massa corporal magra do paciente;
- a componente dinâmico depende do tempo de forma não linear, no entanto, apresenta uma tendência decrescente; todavia, para intervenções clínica longas, e dependendo das características do paciente, a taxa de infusão pode apresentar uma tendência de crescimento durante vários minutos, antes de reverter essa tendência;
- assim, à semelhança do verificado para os *bolus*, C_T maiores, estaturas mais altas e menores idades contribuem para aumentar a velocidade inicial de diminuição da taxa de infusão.

Para avaliar o desempenho preditivo do modelo da equação (4.18), este é aplicado ao conjunto de teste. O $RMSE$, e a média do erro absoluto percentual, $MAPE$, são calculados para os 10 casos. Os $RMSE$ variam entre 1.11 e 6.76 ml hr^{-1} e o $MAPE$ entre 3% e 9%.

A fim de ilustrar ainda mais o bom desempenho dos modelos, equações (4.16) e (4.12), as concentrações de efeito local induzidas pela administração de *propofol*, de acordo com estes modelos e de acordo com o equipamento TCI, são calculadas, adotando para isso o mesmo procedimento. Nas figuras 4.13 à 4.16 estão representadas ambas as taxas de infusão, a administrada e a prevista (gráfico da esquerda) e as correspondentes concentrações de efeito local induzidas por esses regimes de administração (gráfico da direita) para quatro casos do conjunto de teste. A figura 4.15, que representa ambas as taxas de infusão, a real e a prevista, bem como as respectivas concentrações de efeito local para o caso 7, merece especial atenção. Na verdade, embora a concentração pretendida de *propofol*, C_T , para o caso 7, não corresponda a nenhum dos valores incluídos no conjunto de treino, o desempenho do modelo de previsão é comparável aos restantes casos no conjunto de teste ($RMSE = 5.38$, $MAPE = 7\%$).

4.3.3 Análise de sensibilidade

Para determinar quais os fatores que mais contribuem para a variabilidade da saída é realizada uma análise de sensibilidade (para mais informação ver Apêndice B) com base no índice de sensibilidade que proporciona, simultaneamente, uma indicação da variabilidade dos parâmetros e do modelo (Hamby, 1994).

O índice de sensibilidade (SI) é definido como a diferença relativa na saída quando um parâmetro de entrada varia entre o seu valor mínimo e o seu valor máximo (Hamby, 1994).

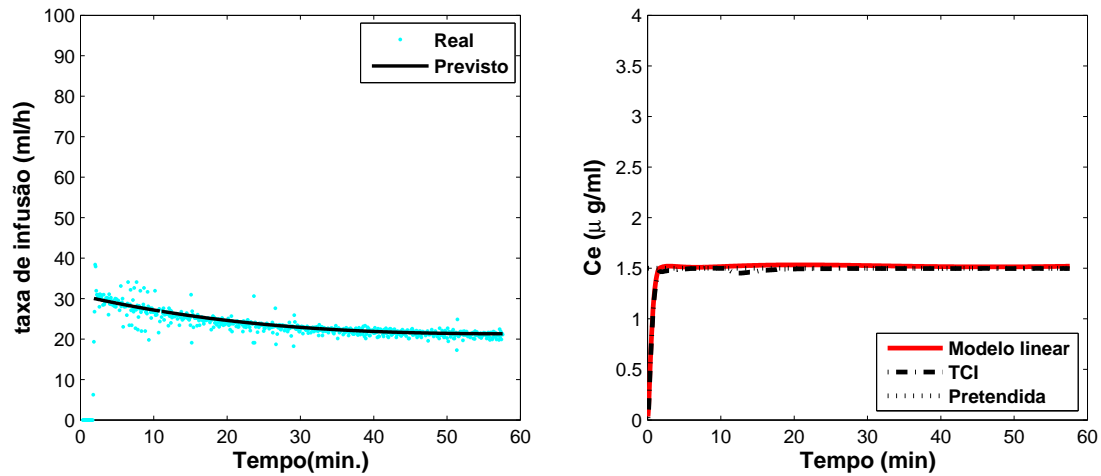


Figura 4.13: Taxa de infusão prevista e infundida (esquerda), e a correspondente concentração de efeito local (direita) para um caso com um único valor de concentração pretendida para o *propofol*, C_T - caso 4.

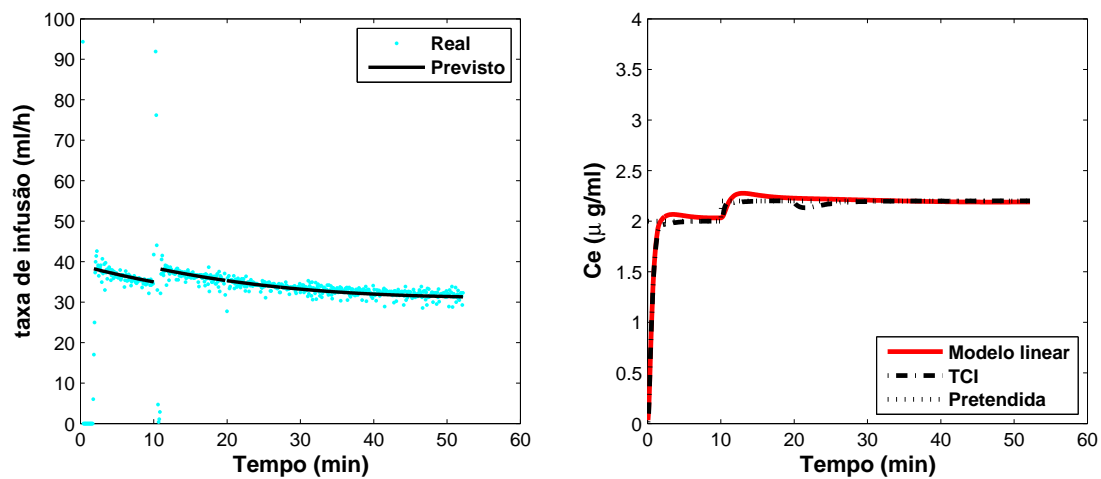


Figura 4.14: Taxa de infusão prevista e infundida (esquerda), e a correspondente concentração de efeito local (direita) para um caso com dois valores de concentração pretendida para o *propofol*, C_T - caso 3.

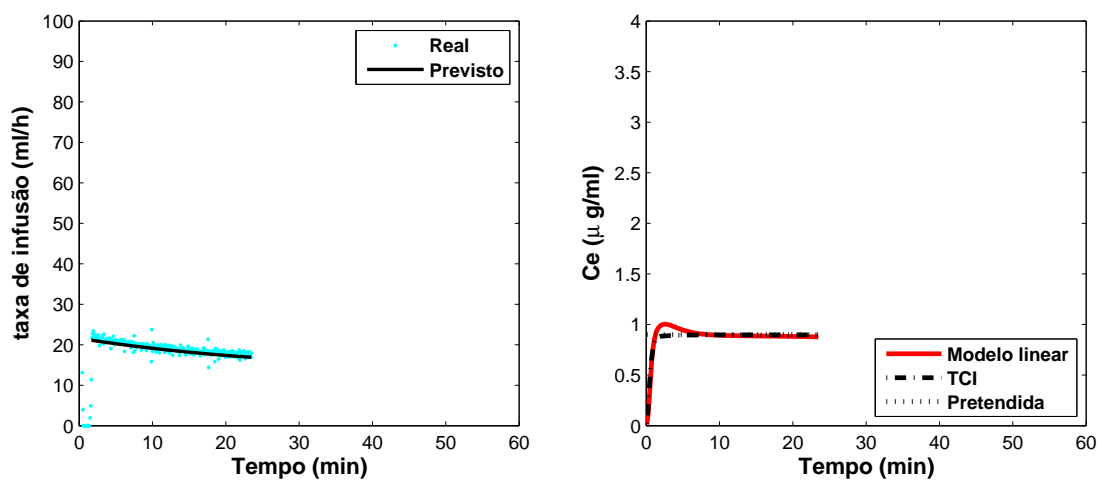


Figura 4.15: Taxa de infusão prevista e infundida (esquerda), e a correspondente concentração de efeito local (direita) para um caso com um único valor de concentração pretendida para o *propofol*, C_T , e sem correspondência a nenhum dos valores programados no conjunto de treino - caso 7.

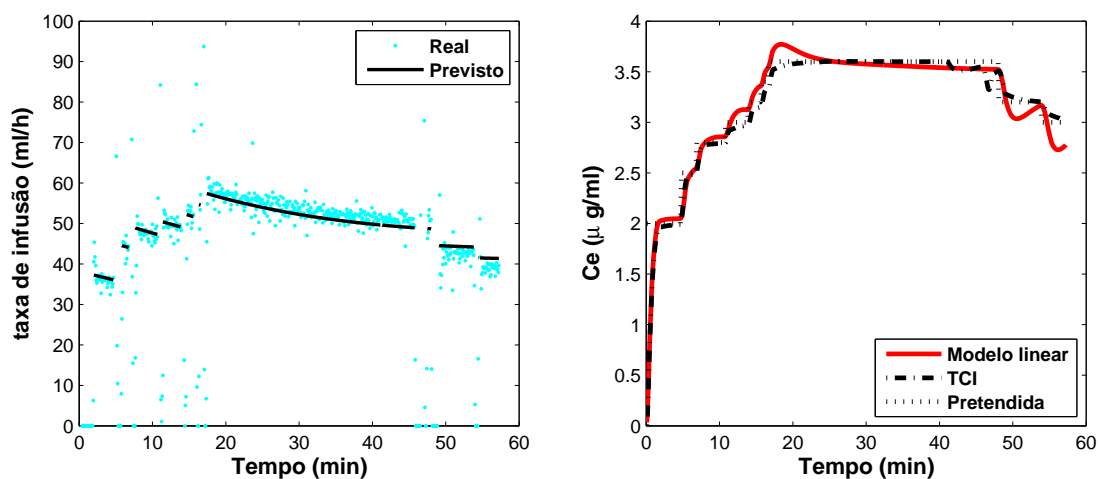


Figura 4.16: Taxa de infusão prevista e infundida (esquerda), e a correspondente concentração de efeito local (direita) para um caso com várias alterações do valor da concentração pretendida para o *propofol*, C_T - caso 9 da figura 4.12.

Tabela 4.8: Amplitude dos fatores do modelo de equação (4.19) usados na análise de sensibilidade.

Fator	Min.	Max.
Age (anos)	19	90
Height (<i>cm</i>)	140	195
Weight (<i>kg</i>)	40	120
C_T (μgml^{-1})	0.5	6.0

Assim, no caso em estudo, SI é definido como

$$SI = \frac{IR_{max} - IR_{min}}{IR_{max}}, \quad (4.20)$$

onde IR_{max} e IR_{min} correspondem, respetivamente, ao máximo e ao mínimo da taxa de infusão resultante da variação do fator em toda a sua gama. As amplitudes para os fatores idade, altura e peso consideradas nesta secção e registadas na tabela 4.8 resultam das amplitudes observadas no conjunto de dados, e registados na tabela 2.4. A amplitude para a C_T registada na tabela 4.8 é mais larga do que a registada na tabela 2.4 para o conjunto de dados mas corresponde à amplitude que tem vindo a ser observada em cirurgias recentes, sendo uma amplitude clinicamente aceite.

A figura 4.17 representa a evolução de SI para cada fator, idade, altura, peso e C_T por género. Os resultados indicam que o fator que mais contribui para a variabilidade da taxa de infusão é a concentração pretendida de *propofol*, e com valores de SI semelhantes entre homens e mulheres. Dos restantes três fatores, idade, peso e altura é o peso que apresenta o maior índice de sensibilidade para além de ser o que mais difere entre os géneros. Vale ressaltar que SI para o fator peso é cerca de 10% maior para as mulheres. Os resultados também indicam que o SI para o factor idade diminui na primeira hora e para os outros factores é aproximadamente constante ao longo do tempo.

Assim, estes resultados indicam que a taxa de infusão é, principalmente, sensível à concentração pretendida e ao peso do paciente.

4.3.4 Modelo conjunto - Modelo PL

Nesta secção é proposto o modelo linear para o regime de administração do *propofol*. A fim de completar o regime de administração da dose, primeiro é necessário definir critérios para:

- o intervalo de tempo, ou a taxa, para a administração dos *bolus*;
- o momento de administração da infusão do fármaco de forma contínua;

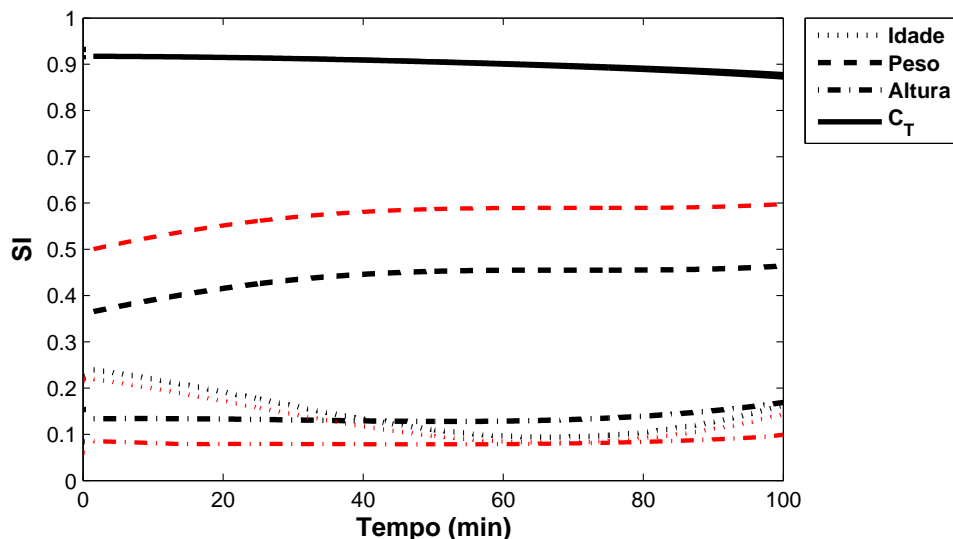


Figura 4.17: Evolução temporal do Índice de Sensibilidade para o modelo linear. Linha preta e mais densa para o género masculino e linha menos densa e a vermelho para o género feminino.

- o intervalo de tempo sem administração de *propofol* quando se deseja diminuir a concentração, C_T .

Com base nos valores médios obtidos para a base de dados:

- é adotado um intervalo de 25 e 35 segundos, respetivamente, para a administração dos *bolus* iniciais e subsequentes;
- a administração contínua da infusão inicia-se 95 segundos após o início do procedimento anestésico e 50 segundos após o aumento da concentração, C_T , ter sido programado.

A diminuição da concentração pretendida, C_T , implica deixar de administrar *propofol* durante um determinado intervalo de tempo, cuja extensão depende da concentração anteriormente programada e da atualmente pretendida. Tendo em conta a informação contida na base de dados, foi estimada, por regressão linear simples, a equação (4.21) que representa a relação entre o número de observações sem administração de *propofol*, n , e o logaritmo neperiano do cociente entre as duas concentrações programadas, C_T , obtendo-se um coeficiente de determinação de $R^2 = 0.94$:

$$n = \lceil 66.219 * \log(\text{previous } C_T / \text{new } C_T) + 3.479 \rceil, \quad (4.21)$$

onde os parênteses $\lceil \cdot \rceil$ representam o maior número inteiro contido.

O regime de administração do *propofol* proposto para o modelo linear é descrito pelo **Algoritmo 1**.

Algoritmo 1 Modelo linear para o *Propofol* - Modelo PL

```

if  $t = 0$  (início do procedimento anestésico) then
   $IR = \begin{cases} 144 \cdot \text{bolus dado por (4.16)} & , \text{ se } 0 \leq t \leq 25 \text{ seg} \\ 0 & , \text{ se } 25 < t \leq 95 \text{ seg} \\ IR \text{ dado por (4.18)} & , \text{ se } 95 < t \leq t_f^* \text{ seg} \end{cases}$ 
else
  if  $C_T$  aumenta no instante  $t = t_1$  then
     $IR = \begin{cases} 720 \cdot \text{bolus dado por (4.16)}/7 & , \text{ se } t_1 \leq t \leq t_1 + 35 \text{ seg} \\ 0 & , \text{ se } t_1 + 35 < t \leq t_1 + 50 \text{ seg} \\ IR \text{ dado por (4.18)} & , \text{ se } t_1 + 50 < t \leq t_f \text{ seg} \end{cases}$ 
  end if
  if  $C_T$  diminui no instante  $t = t_2$  then
     $IR = \begin{cases} 0 & , \text{ se } t_2 \leq t \leq t_2 + 5n \text{ seg} \\ IR \text{ dado por (4.18)} & , \text{ se } t_2 + 5n < t \leq t_f \text{ seg} \end{cases}$ 
  end if
end if

```

* É de notar que o modelo para a taxa de infusão do *propofol* (4.18) foi desenvolvido para intervenções clínicas com duração inferior a 2 horas. Para intervenções clínicas de duração superior a duas horas, como é típico nos procedimentos cirúrgicos com anestesia geral, está a ser desenvolvida uma extensão do modelo.

4.3.5 Modelo PL vs TCI

Modelo PL vs modelo de Schnider

Os resultados obtidos até agora indicam que o modelo PL descrito no **Algoritmo 1** e desenvolvido nas secções 4.3.1 e 4.3.2 é capaz de prever os *bolus* e as taxas de infusão comparáveis aos do TCI. No entanto, uma vez que as concentrações de efeito local resultantes das doses são importantes, a finalidade desta secção é comparar as concentrações de efeito local, resultantes do regime de administração do *propofol* dados pelo modelo PL e pelo modelo de Schnider. Uma conceção experimental para esta comparação não pode ser feita para o regime de administração do fármaco com base no modelo de Schnider, visto que não foi possível aceder a um dispositivo de TCI com este modelo implementado. Por esta razão, a comparação entre os dois modelos é conduzida com base nos 10 casos de conjunto de teste.

Com base em todos os dez gráficos, desde a figura 4.18 à figura 4.27, onde está representada a evolução temporal das duas concentrações efeito local, correspondentes aos

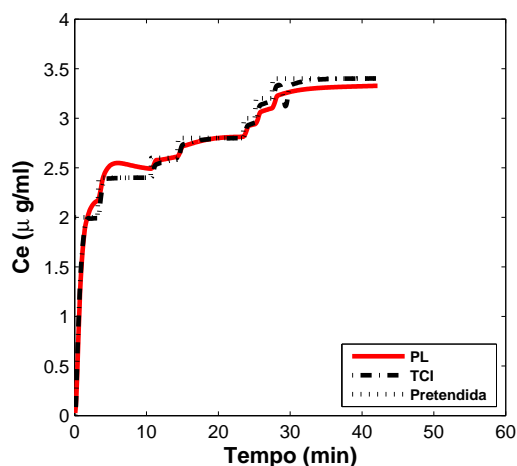


Figura 4.18: Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para uma mulher com 76 anos de idade, pesando 54 kg, 145 cm de altura e um correspondente LBM de 37 kg.

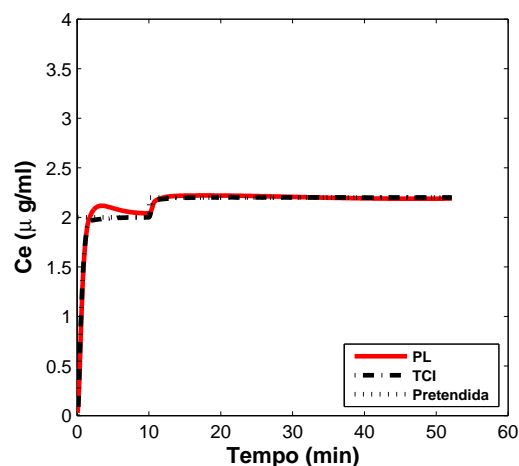


Figura 4.19: Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para uma mulher com 69 anos de idade, pesando 59 kg, com 156 cm de altura e um correspondente LBM de 42 kg.

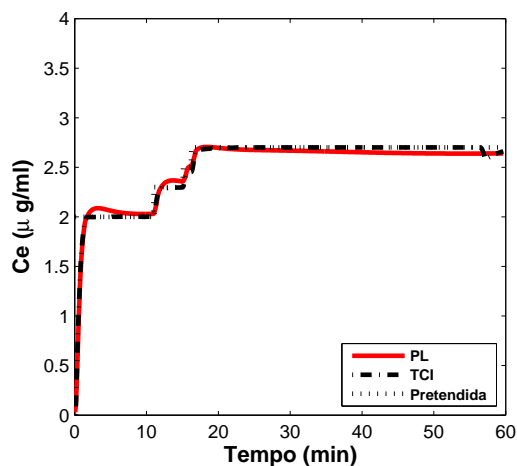


Figura 4.20: Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para um homem com 61 anos de idade, pesando 74 kg, com 182 cm de altura e um correspondente LBM de 60 kg.

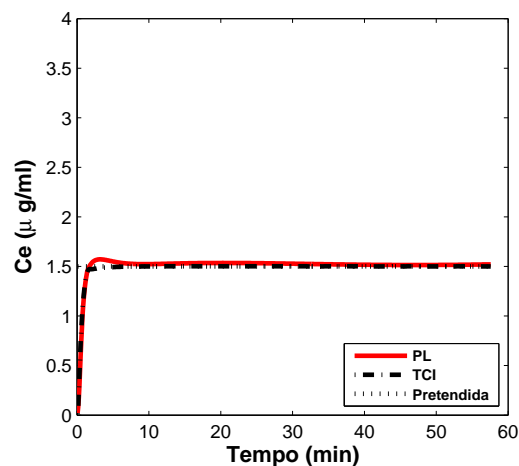


Figura 4.21: Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para um homem com 57 anos de idade, pesando 65 kg, com 174 cm de altura e um correspondente LBM de 54 kg.

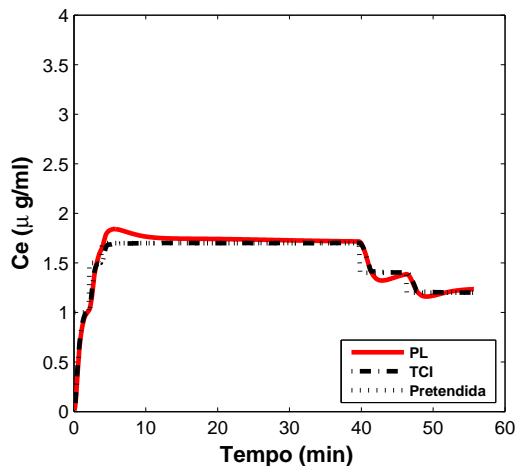


Figura 4.22: Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para um homem com 71 anos de idade, pesando 65 kg, com 169 cm de altura e um correspondente LBM de 53 kg.

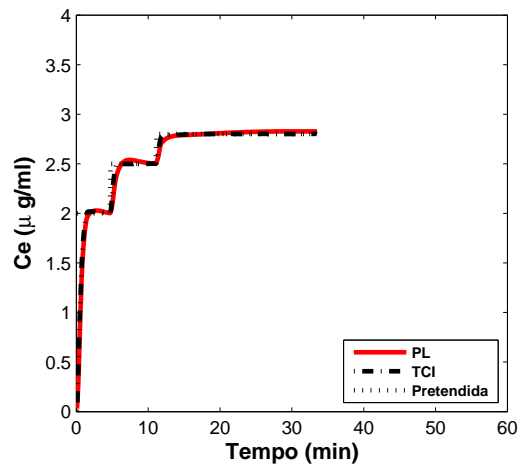


Figura 4.23: Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para um homem com 44 anos de idade, pesando 76 kg, com 178 cm de altura e um correspondente LBM de 60 kg.

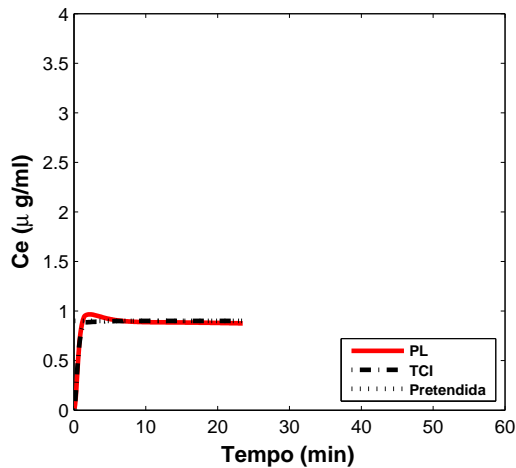


Figura 4.24: Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para um homem com 56 anos de idade, pesando 102 kg, com 192 cm de altura e um correspondente LBM de 76 kg.

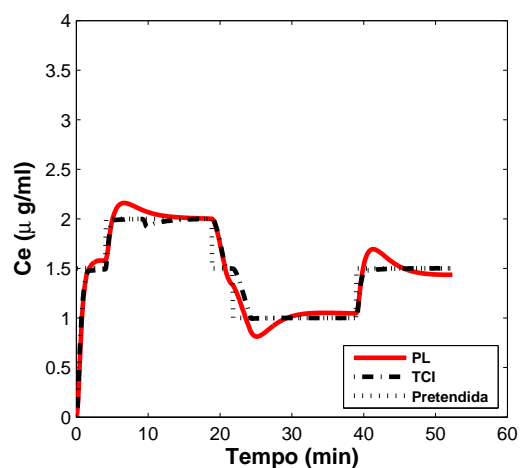


Figura 4.25: Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para um homem com 72 anos de idade, pesando 80 kg, com 170 cm de altura e um correspondente LBM de 60 kg.

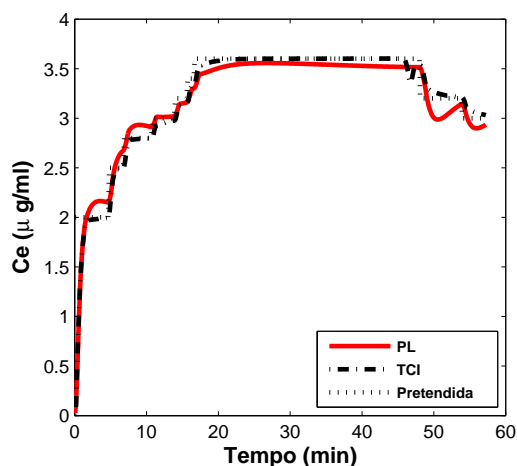


Figura 4.26: Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para um homem com 71 anos de idade, pesando 61 kg, com 172 cm de altura e um correspondente LBM de 51 kg.

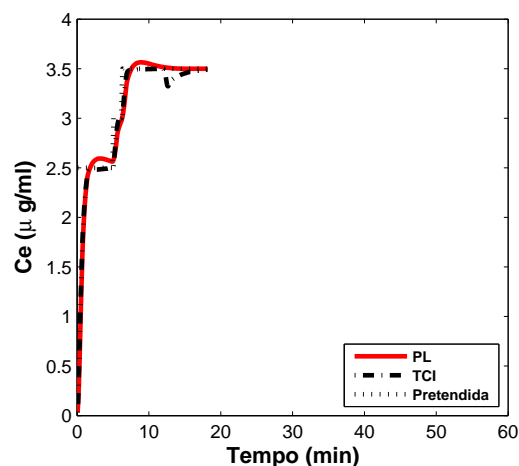


Figura 4.27: Evolução temporal das duas concentrações de efeito local correspondente ao regime de administração dado pelo modelo PL e pelo sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada para um homem com 60 anos de idade, pesando 76 kg, com 169 cm de altura e um correspondente LBM de 58 kg.

perfis de dose do modelo PL e do sistema TCI, juntamente com a concentração pretendida e programada pelo médico, pode-se dizer que:

- o modelo PL tem um desempenho muito semelhante ao desempenho do sistema TCI programado com o modelo de Schnider;
- pequenas diferenças entre os dois modelos são detetadas após algumas alterações na concentração pretendida, C_T , por um curto período de tempo.

Modelo PL vs modelo de Marsh

Nesta secção, e para comparar as concentrações de efeito local decorrentes do modelo PL e do modelo de Marsh, um dispositivo TCI, programado com o modelo de Marsh, é usado para calcular a taxa de infusão para cada caso, que compreende um conjunto de C_T , idade, altura, peso e género. Em seguida, o modelo de Schnider é usado para calcular a concentração de efeito local, obtida por administração das doses indicadas pelo sistema TCI e das doses previstas pelo modelo PL.

Para realizar a comparação entre as concentrações de efeito local, resultantes dos dois modelos para o mesmo valor de concentração pretendida, um planeamento fatorial é considerado: para cada género, os valores máximo, mínimo e médio, referidos na tabela 4.8, são atribuídos a cada fator num total de 162 combinações ou casos a serem analisados.

Para a comparação entre os dois modelos, será considerada uma divisão em duas fases na concentração de efeito local (evolução no tempo), a fase de indução e a fase estacionária. Nesta análise, serão consideradas três variáveis: o tempo tomado pela fase de indução, na figura 4.28; a concentração máxima atingida na fase de indução, na figura 4.29, e a média do erro absoluto entre a concentração pretendida e a concentração de efeito local na fase estacionária, na figura 4.30. Como discutido em Absalom e Struys (2007) os modelos programados no TCI não são válidos para valores de massa magra maior do que uma dada função valor da altura. Assim, em cada figura, sempre que tal acontece, um círculo identifica o caso.

Na figura 4.28 estão representados os gráficos de dispersão da duração da fase de indução para ambos os regimes de administração, o do modelo PL e o do modelo de Marsh, para cada combinação de atributos e separados por C_T : $0.5 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (a), $2.2 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (b), e $6.0 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (c). Considerando o facto de que a maioria dos pontos estão acima da bissetriz, linha a tracejado, para todas as C_T pode-se concluir que o modelo PL leva menos tempo para atingir a fase estacionária.

Da análise da figura 4.29 resulta a seguinte informação:

- para um peso de 40 *kg*, na maioria dos casos, o modelo de Marsh não permite atingir o valor da C_T ;
- para um peso de 120 *kg*, o modelo Marsh leva a concentrações máximas de efeito local quase duas vezes o valor pretendido;
- o modelo PL leva a concentrações máximas de efeito local perto de seu valor pretendido em quase todos os casos;
- o modelo PL apresenta, relativamente, mais altas concentrações máximas de efeito local para a C_T menor.

Da figura 4.30 resulta que o modelo PL apresenta um erro absoluto médio inferior ao dado pelo modelo de Marsh para ambos os casos de C_T , média e máxima. Contudo, para a C_T de $0.5 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (a), o modelo de Marsh apresenta resultados ligeiramente melhores do que o modelo PL.

Combinando as informações das três últimas figuras, pode-se dizer que o modelo PL prevê um regime de administração do *propofol* que conduz a uma concentração de efeito local de forma mais rápida e mais próxima da C_T . Porém, ambos os modelos conduzem a resultados indesejáveis para C_T baixas.

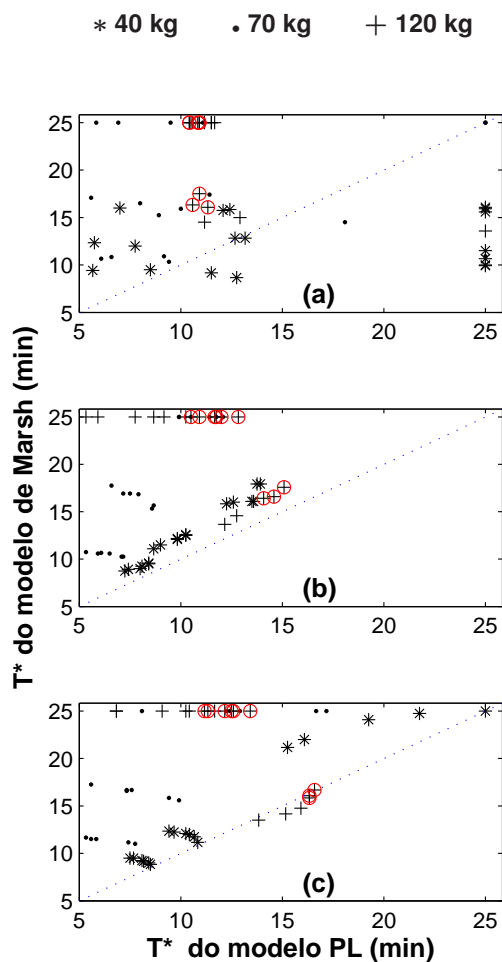


Figura 4.28: O tempo decorrido para alcançar uma concentração estável para uma C_T de: $0.5 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (a), $2.2 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (b), e $6.0 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (c). O círculo permite identificar os casos com LBM maior do que a LBM máximo referido em Absalom e Struys (2007).

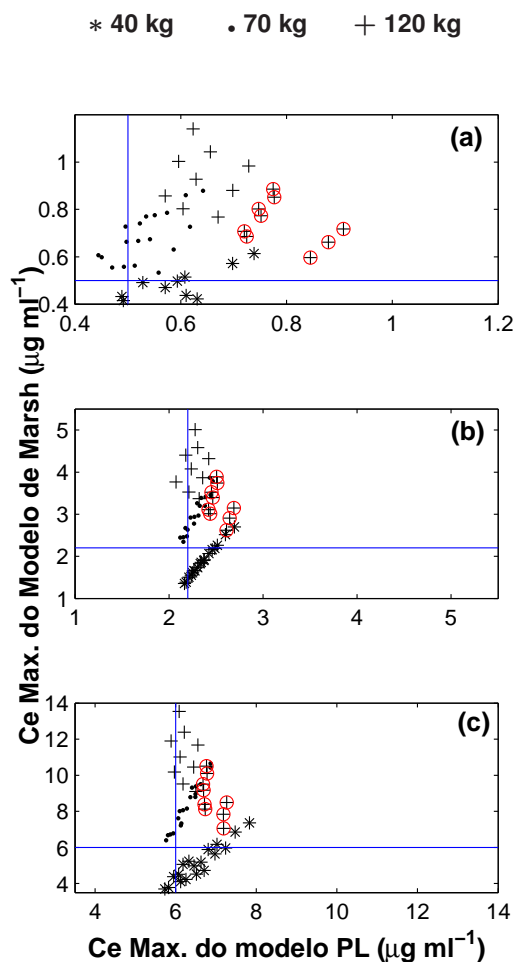


Figura 4.29: A concentração máxima na fase transitória para uma C_T de: $0.5 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (a), $2.2 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (b), e $6.0 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (c). O círculo permite identificar os casos com LBM maior do que a LBM máximo referido em Absalom e Struys (2007).

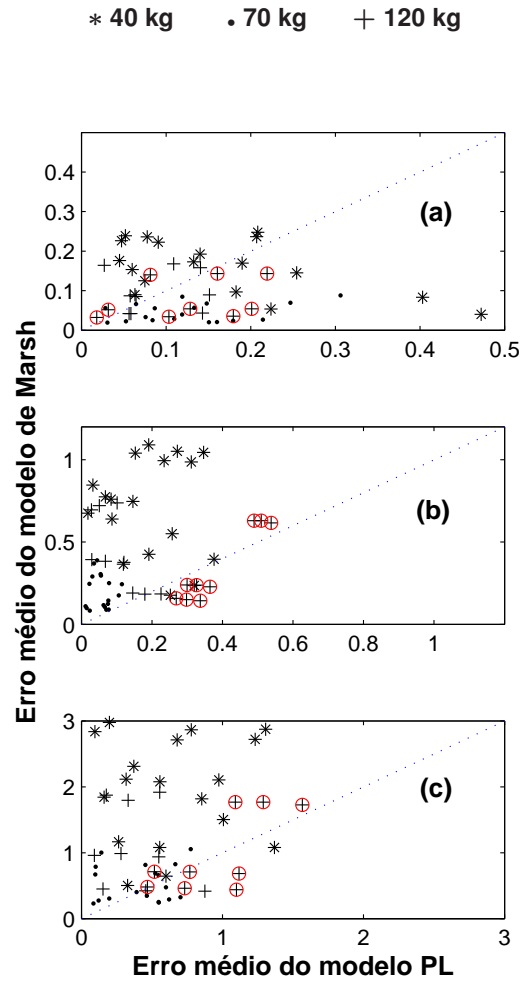


Figura 4.30: Média do erro absoluto na fase estacionária para uma C_T de: $0.5 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (a), $2.2 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (b), e $6.0 \mu g \text{ ml}^{-1}$, (c). O círculo permite identificar os casos com LBM maior do que a LBM máximo referido em Absalom e Struys (2007).

4.3.6 Aplicação do PL no bloco operatório

Com o objetivo de fazer uma avaliação preliminar dos resultados da administração automática de *propofol* de acordo com o modelo PL, este modelo foi programado e o software foi usado na administração do *propofol* em dois pacientes submetidos a anestesia geral.

Na figura 4.31 estão representados dois casos em que a administração do *propofol* foi realizada por recurso ao software programado com o modelo PL. Ambos os casos correspondem a situações em que houve necessidade, por parte do anestesista, de reprogramar várias vezes as concentrações alvo C_T . Nos painéis superiores de ambas as representações está o registo do sinal BIS induzido pela administração do *propofol*, a azul, e, a vermelho, está o valor de BIS que o anestesista usou como referência. Nos painéis inferiores tem-se a concentração pretendida C_T , a vermelho, e, a azul, a concentração de efeito, correspondente à quantidade de *propofol* administrada, calculada de acordo com o modelo de Schnider.

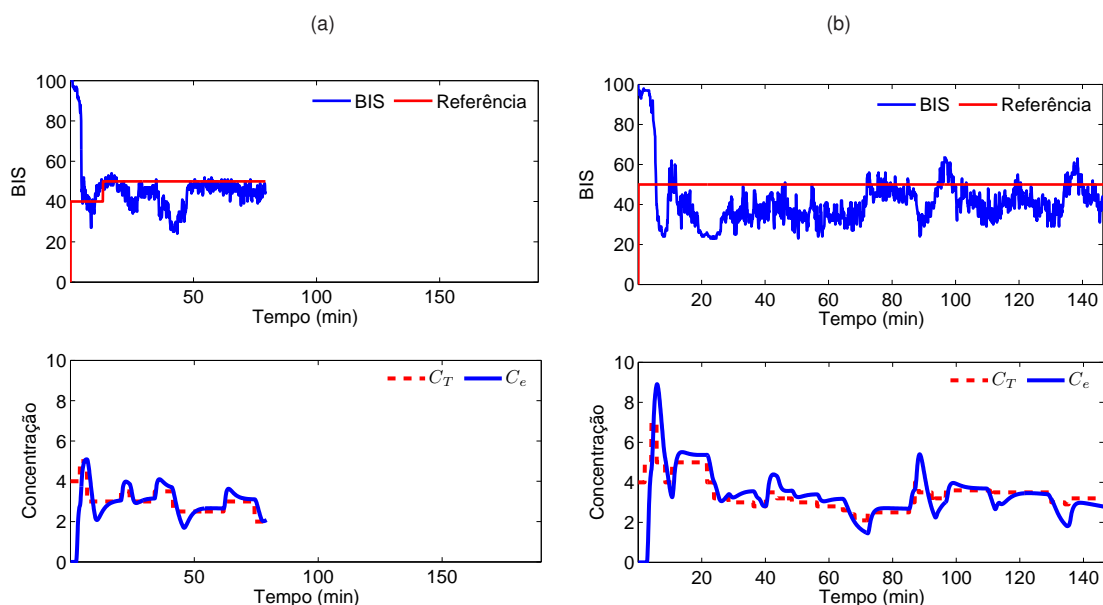


Figura 4.31: Resultados obtidos com a administração automática do fármaco *propofol* por recurso ao software programado com o modelo PL. Pacientes submetidos a anestesia geral, em que a cirurgia foi: de curta duração, em (a), e com duração superior a duas horas, em (b).

Na figura 4.32 está representado o registo de um caso posterior que não faz parte da base de dados \mathcal{RCP} , em que a administração do *propofol* foi feita com recurso ao sistema de TCI programado com o modelo de Schnider e em que houve, também, necessidade do anestesista reprogramar por diversas vezes a concentração alvo C_T . A informação disponível nos painéis é a descrita para a figura anterior.

Analisando ambas as figuras, 4.31 e 4.32, pode-se constatar que o modelo PL produz

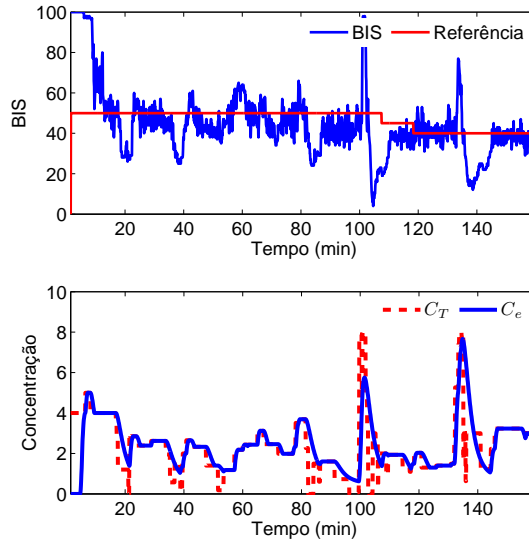


Figura 4.32: Resultados obtidos com a administração automática do fármaco *propofol* por recurso ao sistema TCI num paciente submetido a anestesia geral.

resultados semelhantes ao do TCI.

4.3.7 Discussão e conclusão

Ponderando que os modelos utilizados neste trabalho para os dados longitudinais são, de entre os disponíveis na literatura, os mais simples, considera-se que os resultados são promissores. De facto, o objetivo não foi o de reproduzir o modo de administração do TCI, mas sim prever *bolus* e taxas de infusão comparáveis às do TCI, e estes objetivos foram claramente atingidos. Além disso, o desempenho dos modelos num conjunto de teste com uma ampla gama de características, incluindo intervenções com e sem reajustamentos da C_T do *propofol*, foi satisfatório.

Verificou-se que o efeito da idade, altura, peso, massa corporal magra e C_T do *propofol* tanto no modelo do *bolus*, modelo (4.16), como na taxa de infusão, modelo (4.18), estão de acordo com os princípios farmacocinéticos. A concentração pretendida é o fator que mais contribui para a variabilidade da taxa de infusão com um índice de sensibilidade que é semelhante para ambos os géneros. O fator que a seguir contribui mais para a variabilidade da taxa de infusão é o peso dos pacientes, com um maior índice de sensibilidade para as mulheres. Os resultados indicam, ainda, que o modelo PL prevê um perfil de dose que leva a um efeito de concentração local próximo da concentração pretendida, tão rapidamente como o modelo de Schnider programado no sistema TCI. Os resultados obtidos até agora podem

ser considerados como um passo para a definição de um modelo simples para estimar a dose individualizada de *propofol*, com base nos atributos de doentes. Vale ressaltar que este modelo PL leva a um regime de administração personalizado e com um perfil único.

5. Filtro para sistemas dinâmicos não lineares

Statistics may be defined as 'a body of methods for making wise decisions in the face of uncertainty'.

Wilson Allen Wallis (1912-1998)

A exemplo do que ocorre com a maioria dos sistemas dinâmicos naturais, o efeito fisiológico induzido pela administração de fármacos está sujeito a distúrbios estocásticos, internos e externos. Além disso, os parâmetros do modelo variam de paciente para paciente e, por estas razões, modelos determinísticos devem ser substituídos por modelos estocásticos. Deste modo, equações diferenciais determinísticas dão lugar a equações diferenciais estocásticas (Rocha et al., 2014).

Neste capítulo, é desenvolvido um método estocástico de assimilação sequencial de dados em sistemas dinâmicos estocásticos não lineares que permite estimar estados e parâmetros dum sistema estocástico em tempo contínuo com observações em tempo discreto - filtragem contínuo-discreta (Lemos et al., 2013).

No caso de um sistema em tempo contínuo com observações discretas no tempo, a incerteza é frequentemente representada por um ruído branco no sinal de entrada. Nesse caso, a função densidade de probabilidade do estado pode ser calculada pela equação de Fokker-Planck. Diz-se que é a densidade *a priori* dado que não há nenhuma observação. A equação de Fokker-Planck pode, então, ser utilizada para desenhar leis que têm em conta o plano da incerteza do estado (Ohsumi e Ohtsuka, 2010). Para além dos distúrbios estocásticos da entrada, os parâmetros do modelos podem constituir desejavelmente uma outra fonte de incerteza. Por exemplo, para pacientes submetidos a anestesia geral, tanto as respostas farmacocinéticas como as farmacodinâmicas à administração de um *bolus* do agente NMB para induzir o bloqueio neuromuscular apresentam fortes variações de paciente para paciente, como se pode verificar pela resposta de um grupo de 84 pacientes a um *bolus* inicial de

$500 \mu g kg^{-1}$ representado na figura 5.1.

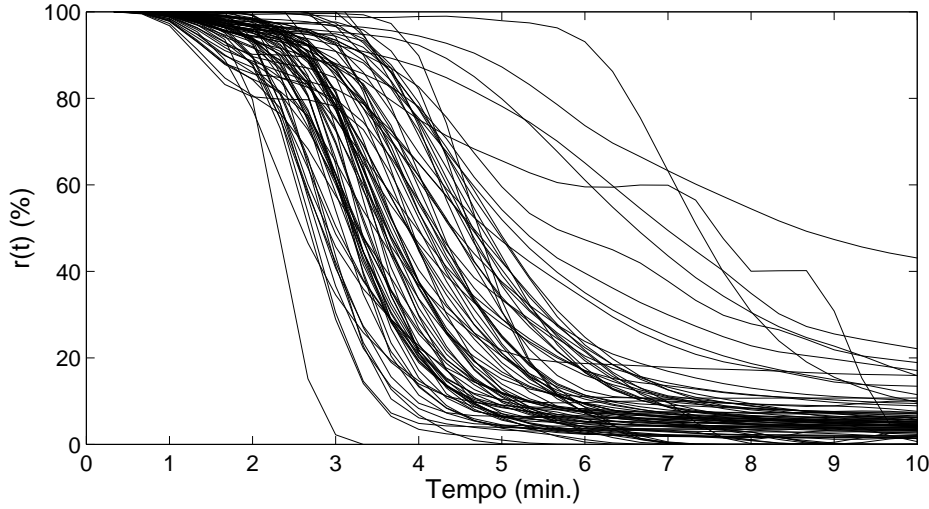


Figura 5.1: Resposta individual à administração inicial do *bolus* de $500 \mu g kg^{-1}$ de *atracurium*: 84 casos do nível de NMB, $r(t)$, induzido pela administração de *atracurium*.

Esta variabilidade interindividual pode ser bem descrita por parâmetros aleatórios. Mesmo que não haja perturbações estocásticas na entrada, se os parâmetros do modelo são descritos por variáveis aleatórias, o plano do estado é um vetor aleatório. Este tipo de problema, sistemas em que a variabilidade interindividual está representada nos parâmetros, é aqui abordado através da ampliação do plano de estado com o vetor dos parâmetros, como se descreve nas secções subsequentes.

5.1 Equações diferenciais estocásticas

As equações diferenciais estocásticas (SDE) podem ser vistas como uma generalização das equações diferenciais ordinárias por adição de um termo estocástico. O comportamento dinâmico 'médio' do fenómeno em estudo é descrito pela equação diferencial ordinária e o termo estocástico descreve as perturbações aleatórias que afetam esse fenómeno. Neste contexto, considere-se um processo de Markov, $\mathbf{X}(t)$, com dimensão n , descrito pela equação diferencial estocástica multi-dimensional definida no sentido de Itô:

$$d\mathbf{X}(t) = \mathbf{f}(\mathbf{X}(t), t)dt + \mathbf{G}(\mathbf{X}(t), t)d\mathbf{W}(t), \quad (5.1)$$

com

$$\mathbf{X}(t_0) = \mathbf{c}, \quad t_0 \leq t \leq T,$$

onde G é uma matriz de funções $n \times d$; W é um processo de Wiener¹ \mathbb{R}^d — todas as coordenadas $W_i(t)$ são processos de Wiener unidimensionais e independentes; f é um vetor de funções de dimensão n , e c é uma variável aleatória independente de $W(t) - W(t_0)$ para $t \geq 0$ (Arnold, 1974).

Se se verificarem as condições de existência e unicidade, expressas no **Teorema 1** (Klebaner, 2005) e adicionalmente as funções f e G forem funções contínuas em relação a t , então, a solução da equação (5.1), $X(t)$, é um processo de difusão n -dimensional em $[t_0, T]$ com direção f e matriz de difusão $b = GG^T$, em que G^T representa a transposta de G .

Teorema 1 (Existência e Unicidade)

Se forem satisfeitas as seguintes condições:

1. *os coeficientes são localmente Lipschitz em x com constantes independentes de t , isto é, para cada T e N , existe uma constante K que depende só de T e N de modo que, para todo $|x|, |y| \leq N$ e todo $0 \leq t \leq T$*

$$|f(x, t) - f(y, t)| + |G(x, t) - G(y, t)| < K |x - y|,$$

então, para um dado $X(0)$, a solução forte do SDE é única;

2. *restrição ao crescimento*

$$|f(x, t)| + |G(x, t)| \leq K_T(1 + |x|^2)^{1/2},$$

$$X(0) \text{ é independente de } W, \text{ e } E |X(t_0)|^2 < \infty,$$

então, a solução forte da equação (5.1) existe e é única em $[t_0, T]$.

No contexto do processo de difusão de Markov, a solução fundamental da equação de Fokker-Planck descreve a evolução no tempo da densidade de probabilidade do estado, como é exposto, a seguir, no **Teorema 2** (Arnold, 1974):

Teorema 2

Seja $X(t)$, para $t_0 \leq t \leq T$, um processo de difusão n -dimensional com densidade de transição $p(s, x, t, y)$. Se as derivadas $\partial p / \partial t$, $\partial(f_i(t, y)p) / \partial y_i$ e $\partial^2(b_{ij}(t, y)p) / \partial y_i \partial y_j$

¹Um processo de Wiener traduz o efeito acumulado das perturbações aleatórias que afetam a dinâmica do fenómeno em estudo, ou seja, é o integral do ruído perturbador que se supõe ser um ruído branco em tempo contínuo (Braumann, 2005)

existem e são funções contínuas, então, para um s fixo e x tal que $s \leq t$, esta densidade de transição é uma solução fundamental da equação de Fokker-Planck

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \sum_{i=1}^n \frac{\partial(f_i(t, \mathbf{y})p)}{\partial y_i} - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \frac{\partial^2(b_{ij}(t, \mathbf{y})p)}{\partial y_i \partial y_j} = 0. \quad (5.2)$$

A condição limite para a equação (5.2) é dada por $\lim_{t \rightarrow s} p(s, \mathbf{x}, t, \mathbf{y}) = \delta(\mathbf{y} - \mathbf{x})$.

A equação (5.2), para além de ser conhecida como equação de Fokker-Planck é também conhecida como equação de Kolmogorov progressiva ou equação de difusão (Jazwinski, 1970). No caso particular em que não existe difusão, a equação de Fokker-Planck fica reduzida à equação de Liouville que desempenha um papel nos sistemas determinísticos semelhante ao da equação de Fokker-Planck nos sistemas estocásticos.

A equação de Fokker-Planck é uma equação às derivadas parciais utilizada em vários campos da ciência e da engenharia, (Fall et al., 2002; Grindrod, 1996; Lemos e Moura, 2004; Mukherjee e Strikwerda, 1991). No entanto, embora, estejam disponíveis vários métodos como, por exemplo, diferenças finitas, métodos espectrais e métodos de elementos finitos, a solução numérica de equações diferenciais parciais parabólicas, como o é a equação de Fokker-Planck, é computacionalmente pesada e exige a satisfação de algumas condições para convergência. Investigações para obter soluções aproximadas para a equação de Fokker-Planck incluem a estimação da densidade pelo método do núcleo junto com integrais de caminho (Singer, 2003), o uso de integrais de caminho de Feynman (Balaji, 2009a,b; Balaji e McDonald, 2008) e aproximações rápidas (Mazzoni, 2012). Um dos possíveis métodos a usar é o método de Trotter. Este método baseia-se na teoria de semigrupos e é exposto a seguir.

Considere-se a situação em que o operador A é a soma de dois operadores A_1 e A_2 . Seja T_t^1 e T_t^2 os correspondentes operadores integrais (semigrupos), *i.e.*, assume-se que

$$\frac{d}{dt} T_t^i = A_i T_t^i, \quad i = 1, 2 \quad (5.3)$$

com T_t a satisfazer a equação

$$\frac{d}{dt} T_t = (A_1 + A_2) T_t. \quad (5.4)$$

Em geral, não é verdade que o T_t resulta da composição de T_t^1 e T_t^2 . No entanto, para t pequeno T_t pode ser aproximado pela composição iterada de T_Δ^1 e T_Δ^2 em pequenos intervalos de tempo Δ . Isto é afirmado, a seguir, no **Teorema 3** (Trotter, 1959):

Teorema 3

Considere-se T_t^1 e T_t^2 tal que satisfazem a condição da norma:

$$\exists_{w \in \mathbb{R}} : \forall_{t > 0} \|T_t^i\| \leq \exp\{w_i t\}, \quad i = 1, 2$$

e seja $D(A_1 + A_2) = D(A_1) \cap D(A_2)$ denso no espaço de Banach \mathbf{X} , onde $D(A)$ designa o domínio de A . Então, (o fecho de) $A_1 + A_2$ gera um semigrupo da classe C_0 (ver definição no Apêndice E) se e só se (o fecho) $R(\lambda I - A_1 - A_2)$ é denso em \mathbf{X} para algum $\lambda > w_1 + w_2$, onde $R(A)$ designa a amplitude de A . Se $A_1 + A_2$ (ou o seu fecho) gerar um semigrupo da classe C_0 , então é dado por

$$T_t = \lim_{\Delta \rightarrow 0} (T_{\Delta}^1 T_{\Delta}^2)^{\lceil t/\Delta \rceil} \quad (5.5)$$

onde $\lceil t/\Delta \rceil$ representa o maior inteiro que não excede t/Δ .

A expressão (5.5) é, comumente, conhecida por fórmula de Trotter. Ela incorpora uma aproximação que pode ser estendida a uma soma finita de operadores.

5.2 Densidade do estado *a priori*

Nesta secção, considera-se um sistema dinâmico não linear cujo vetor de parâmetros é um vetor aleatório com função densidade de probabilidade $p_{\theta}(\theta)$, conhecida *a priori*. Este sistema pode ser representado pela equação de estado

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = f(\mathbf{X}, \theta) \quad (5.6)$$

onde $\mathbf{X} \in \mathbb{R}^n$, $f : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^{n_p} \rightarrow \mathbb{R}^n$, e $\theta \in \mathbb{R}^{n_p}$ é um vetor de parâmetros aleatórios, constantes no tempo, com função densidade de probabilidade *a priori*, $p_{\theta}(\theta)$, conhecida. A condição inicial $\mathbf{X}(t_0) = \mathbf{X}_0$ é, em geral, um vetor aleatório com função densidade de probabilidade $p_{\mathbf{X}}(\mathbf{X}(t_0), t_0)$. Dependendo do vetor de valores de θ , serão obtidas diferentes trajetórias para o estado \mathbf{X} . Para cada instante t , o estado $\mathbf{X} = \mathbf{X}(t, \theta)$ é por consequência um vetor aleatório caracterizado pela função densidade de probabilidade $p_{\mathbf{X}}(\mathbf{X}, t)$.

Considere-se, então, o estado aumentado $\mathbf{z} \in \mathbb{R}^{n+n_p}$

$$\mathbf{z}(t) = \begin{bmatrix} \mathbf{X}(t) \\ \theta \end{bmatrix}, \quad (5.7)$$

que verifica a equação

$$\frac{d\mathbf{z}}{dt} = F(\mathbf{z}) \quad (5.8)$$

onde

$$F(\mathbf{z}) = \begin{bmatrix} f(\mathbf{X}, \boldsymbol{\theta}) \\ 0 \end{bmatrix}$$

e com condições iniciais que advêm diretamente da equação (5.6). O cálculo da densidade de transição, $p(\mathbf{z}, t)$, fornece não só as informações necessárias sobre $p_{\mathbf{X}}(\mathbf{X}, t)$ mas também sobre $p_{\boldsymbol{\theta}}(\boldsymbol{\theta}, t)$.

Como, mesmo no caso em que a equação (5.6) modela um sistema linear, o sistema com o estado aumentado pelo vetor de parâmetros é um sistema não linear, ter-se-á de considerar métodos não lineares na estimação do estado aumentado. A equação diferencial parcial para a função densidade de probabilidade do estado aumentado $p(\mathbf{z}, t)$ é obtida por associação da equação de Fokker-Planck à equação diferencial estocástica correspondente à equação (5.8) e como não é considerado ruído na entrada, o termo de difusão anula-se (Jazwinski, 1970). Resultando, assim, a equação de Liouville

$$\frac{\partial}{\partial t} p(\mathbf{z}, t) + \sum_{i=1}^{n+n_p} \frac{\partial}{\partial \mathbf{z}_i} (F_i(\mathbf{z}) p(\mathbf{z}, t)) = 0 \quad (5.9)$$

ou, numa forma mais compacta,

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial \mathbf{z}} F + \text{tr} \left(\frac{\partial F}{\partial \mathbf{z}} \right) p = 0, \quad (5.10)$$

onde

$$\frac{\partial p}{\partial \mathbf{z}} = \left[\frac{\partial p}{\partial z_1} \quad \cdots \quad \frac{\partial p}{\partial z_{n+n_p}} \right]$$

é o gradiente de p com respeito a \mathbf{z} e

$$\frac{\partial F}{\partial \mathbf{z}} = \left[\frac{\partial F_i}{\partial z_j} \right]$$

é a matriz Jacobiana de F com respeito a \mathbf{z} no instante t .

A solução da equação (5.9) (ou (5.10)) está sujeita às condições iniciais especificadas para $p(\mathbf{z}, t_0)$ e à condição limite $\lim_{\mathbf{z} \rightarrow \pm\infty} p = 0$.

A equação de Liouville é uma equação hiperbólica que se pode resolver de forma exata como se afirma na **Proposição 1** e cuja prova se apresenta no Apêndice C.

Proposição 1 *Considere as seguintes equações às derivadas parciais, PDEs:*

$$\frac{\partial p_1}{\partial t} + \frac{\partial p_1}{\partial \mathbf{z}} F = 0 \quad (5.11)$$

e

$$\frac{\partial p_2}{\partial t} + \text{tr} \left(\frac{\partial F}{\partial \mathbf{z}} \right) p_2 = 0. \quad (5.12)$$

com condições iniciais dadas por $p_i(\mathbf{z}, t_0)$, $i = 1, 2$.

A) A equação (5.11) tem por solução

$$p_1(\mathbf{z}, t) = p_1 \left(\mathbf{z} - \int_{t_0}^t F(\mathbf{z}) du, t_0 \right), \quad (5.13)$$

onde $\int_{t_0}^t F(\mathbf{z}) du$ é a trajetória da equação (5.8).

B) A equação (5.12) tem por solução

$$p_2(\mathbf{z}, t) = p_2(\mathbf{z}, t_0) \exp \left[- \int_{t_0}^t \text{tr} \left(\frac{\partial F}{\partial \mathbf{z}} \right) d\sigma \right]. \quad (5.14)$$

C) Sejam T_{t,t_0}^i , $i = 1, 2$ os operadores integrais, que levam desde as condições iniciais das equações (5.11) e (5.12) no instante t_0 até à solução no instante t . Estes operadores são definidos pelas equações (5.13) e (5.14). A solução da equação de Liouville (equação (5.9)) é obtida pela composição das duas soluções dadas pelas equações (5.11) e (5.12). Por outras palavras, a solução da equação (5.9) é dada por

$$p(\mathbf{z}, t) = T_{t,t_0}^2 T_{t,t_0}^1 p(\mathbf{z}, t_0). \quad (5.15)$$

5.2.1 Exemplo sintético

Nesta secção são apresentados exemplos sintéticos de como calcular a evolução temporal da função densidade de probabilidade dos estados num modelo não linear, assumindo que o parâmetro do modelo é a fonte de incerteza e tem função densidade de probabilidade conhecida. Explora-se também a influência da distribuição do parâmetro na caracterização da incerteza do estado.

Considere-se então o seguinte sistema estocástico:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -k_3 \alpha x_1 \\ \dot{x}_2 = k_2 \alpha x_1 - k_2 \alpha x_2 \\ \dot{x}_3 = k_1 \alpha x_2 - k_1 \alpha x_3 \end{cases} \quad (5.16)$$

ou, numa representação equivalente:

$$d\mathbf{X} = \mathbf{f}(\mathbf{X}(t), \alpha(t), t)dt \quad (5.17)$$

com \mathbf{f} definido pela equação (5.16) e condições iniciais $\mathbf{X}_0 = [x_1(t_0), x_2(t_0), x_3(t_0)]^T$. Este estado é aumentado pelo parâmetro α de equação diferencial:

$$d\alpha = 0dt \quad (5.18)$$

em que $\alpha = \alpha(t_0)$ é uma variável aleatória com função densidade de probabilidade conhecida.

Uma vez que as funções f_i são contínuas e as condições do **Teorema 1** (existência e unicidade) são verificadas (ver justificação no Apêndice D), uma descrição equivalente deste sistema pode ser feita através da equação de Fokker-Planck tridimensional e, desse modo, a propagação no tempo da função de densidade probabilidade das variáveis de estado obtida por

$$\frac{\partial p}{\partial t} = k_3\alpha \left(p + x_1 \frac{\partial p}{\partial x_1} \right) + k_2\alpha \left(p - (x_1 - x_2) \frac{\partial p}{\partial x_2} \right) + k_1\alpha \left(p - (x_2 - x_3) \frac{\partial p}{\partial x_3} \right) \quad (5.19)$$

com condição limite

$$\lim_{t \rightarrow 0} p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t) = p(x_1, x_2, x_3, \alpha, 0).$$

A solução da equação (5.19) diz-nos como a função densidade de probabilidade dos estados é influenciada pela função densidade de probabilidade do parâmetro α e como evolui ao longo do tempo. Para obter a solução aproximada desta equação é aplicado o método numérico, fórmula de Trotter, pois, este método pode ser aplicado mesmo quando o termo da difusão não se anula.

A fim de aproximar a solução da equação (5.19), com base na fórmula de Trotter, a equação (5.19) é reescrita da seguinte forma

$$\frac{\partial p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t)}{\partial t} = (L_1 + L_2 + L_3 + L_4)p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t) \quad (5.20)$$

onde os geradores infinitesimais L_1, L_2, L_3 e L_4 são definidos por

$$L_1 p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t) = (k_1 + k_2 + k_3) \alpha p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t) \quad (5.21)$$

$$L_2 p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t) = k_3 \alpha x_1 \frac{\partial p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t)}{\partial x_1} \quad (5.22)$$

$$L_3 p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t) = k_2 \alpha (x_2 - x_1) \frac{\partial p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t)}{\partial x_2} \quad (5.23)$$

$$L_4 p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t) = k_1 \alpha (x_3 - x_2) \frac{\partial p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t)}{\partial x_3} \quad (5.24)$$

e os operadores T_t^i gerados pelos geradores infinitesimais L_i , $i = 1, 2, 3, 4$ definidos no espaço de estados da f.d.p de transição, $p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t)$, são dados por

$$T_{\Delta}^1 p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t) = \exp \{ \alpha (k_1 + k_2 + k_3) \Delta \} p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t) \quad (5.25)$$

$$T_{\Delta}^2 p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t) = p(x_1 \exp \{ -k_3 \alpha \Delta \}, x_2, x_3, \alpha, t) \quad (5.26)$$

$$T_{\Delta}^3 p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t) = p(x_1, x_1 + \exp \{ -k_2 \alpha \Delta \} (x_2 - x_1), x_3, \alpha, t) \quad (5.27)$$

$$T_{\Delta}^4 p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t) = p(x_1, x_2, x_2 + \exp \{ -k_1 \alpha \Delta \} (x_3 - x_2), \alpha, t) \quad (5.28)$$

Uma vez que todos os operadores satisfazem as condições da **Definição 1** — cálculos apresentados no Apêndice E — bem como a condição da norma do **Teorema 3** — implícita pelo ponto 4 da definição de semigrupo — é válido aplicar a fórmula de Trotter. Por conseguinte, a solução da equação (5.19) é aproximada por

$$p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t + \Delta) \approx T_{\Delta}^1 T_{\Delta}^2 T_{\Delta}^3 T_{\Delta}^4 p(x_1, x_2, x_3, \alpha, t), \quad (5.29)$$

que corresponde a

$$\begin{aligned} p(x, \alpha, t + \Delta) &\approx \exp \{ \alpha (k_1 + k_2 + k_3) \Delta \} \times \\ &p(x_1 \exp \{ -k_3 \alpha \Delta \}, x_1 + \exp \{ -k_2 \alpha \Delta \} (x_2 - x_1), x_2 + \exp \{ -k_1 \alpha \Delta \} (x_3 - x_2), \alpha, t). \end{aligned} \quad (5.30)$$

Atendendo a que os quatro operadores, definidos nas equações (5.25) - (5.28), são comutativos, a solução de Trotter é igual à solução formal, o que significa que neste caso esta expressão não é uma expressão aproximada mas sim exata e coincide com a solução da equação de Liouville já deduzida.

Para os próximos passos é necessário definir a distribuição associada ao parâmetro para, por meio de representações gráficas, caracterizar de que modo é que cada operador resultante da formula de Trotter atua e de que modo é que a incerteza do estado é afetada pelo tipo de distribuição associada ao parâmetro do sistema. Serão, então, consideradas duas distri-

buições para o parâmetro α . Uma distribuição é a LogNormal, LN , com função densidade de probabilidade:

$$f(\alpha) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma\alpha} \exp \left\{ -\frac{(\log(\alpha) - \mu)^2}{2\sigma^2} \right\}, \alpha > 0$$

com parâmetros $\mu = -3.287$, $\sigma = 0.158$. A outra distribuição considerada para α é a distribuição Uniforme, U , com função densidade de probabilidade:

$$f(\alpha) = \begin{cases} 1/(b-a), & a \leq \alpha \leq b \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases}$$

com parâmetros $a = 0.027$ e $b = 0.052$.

Serão considerados, também, dois casos para os valores das constantes k_1 , k_2 e k_3 . Num dos casos os valores correspondem aos estipulados para o sistema da equação (3.3) que representa uma parte do modelo NMB referido no capítulo 3, *i.e.*, $k_1 = 1$, $k_2 = 4$ e $k_3 = 10$. No outro caso anulam-se os valores de k_1 e k_2 reduzindo assim o sistema a uma dimensão. Em todas as situações é considerado o intervalo Δ constante e igual a 0.1 minutos para aplicação da fórmula de Trotter.

A-Caso unidimensional

Considere-se o caso unidimensional, com

$$k_1 = 0, k_2 = 0 \text{ e } k_3 = 10$$

e condição inicial $x_1(0) = 500k_3\alpha$ com função densidade de probabilidade inicial $p(x_1, \alpha, 0) = f_\alpha(\alpha)\delta(x_1 - x_1(0))$ onde $f_\alpha(\alpha)$ é a função densidade de probabilidade do parâmetro α .

Em primeiro lugar, a evolução no tempo da função densidade de probabilidade induzida por cada um dos dois operadores utilizados na equação de Fokker-Planck é calculada separadamente. Em seguida, a solução aproximada proporcionada pela fórmula de Trotter, *i.e.*, a evolução no tempo da função densidade de probabilidade induzida pelos dois operadores, será representada e discutida.

Na figura 5.2 está representada a função densidade de probabilidade, para diferentes instantes de tempo, como resultado da aplicação do operador L_1 à função densidade de probabilidade inicial, (a) para o caso em que a distribuição inicial do parâmetro α é a distribuição LogNormal e (b) para o caso em que a distribuição inicial do parâmetro α é a distribuição Uniforme. Como se pode observar pelas representações para os exemplos na figura 5.2 a curtose da distribuição é modificada sob a ação do operador L_1 .

No que diz respeito ao operador L_2 , este operador substitui x_1 por $x_1 \exp \{-k_3\alpha t\}$, ou

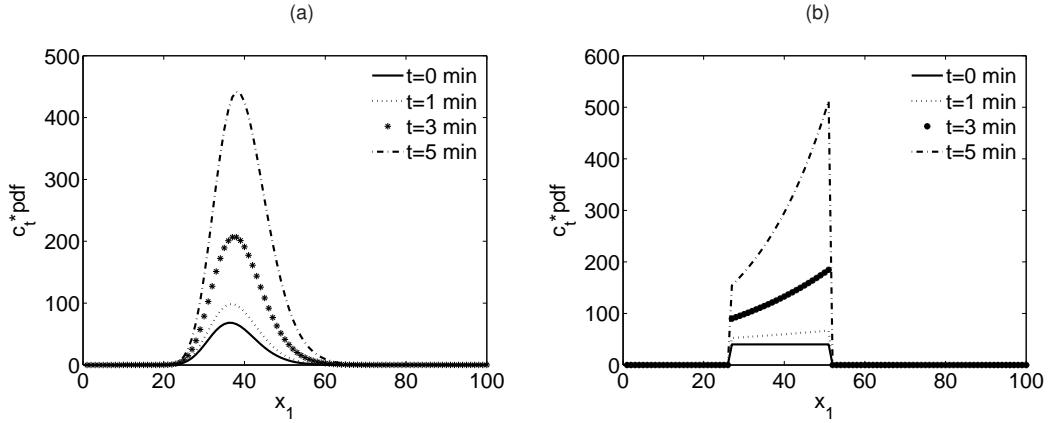


Figura 5.2: Ação do operador L_1 para o caso de α seguir a distribuição LN em (a) e a distribuição U em (b).

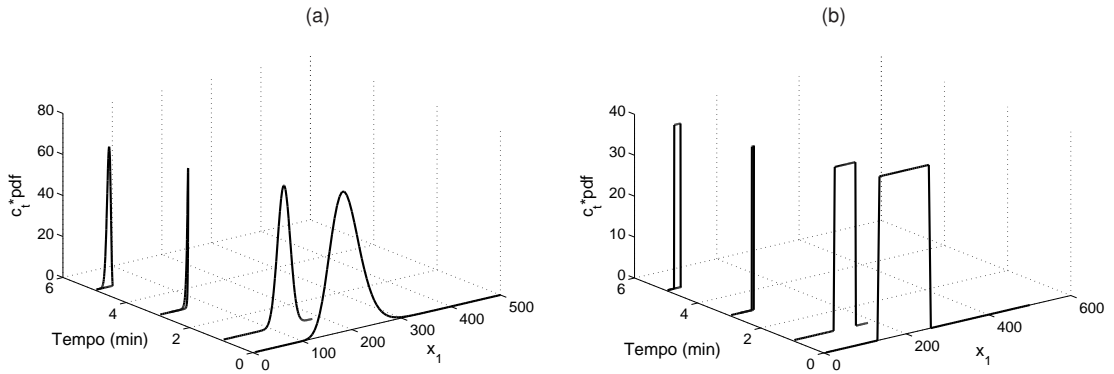


Figura 5.3: Ação do operador L_2 para o caso de α seguir a distribuição LN em (a) e a distribuição U em (b).

seja, desloca a função densidade de probabilidade como é ilustrado pelas representações na figura 5.3.

A ação conjunta dos dois operadores na distribuição de probabilidade, *i.e.*, a aproximação de Trotter da solução da equação de Fokker-Planck, está representada na figura 5.4 para um intervalo de tempo correspondente a um passo e para o caso particular de $t = 1$ minuto. A linha sólida representa a distribuição para o instante $t = 1.0$ minuto e a linha a tracejado representa a distribuição de probabilidade obtida para o instante $t = 1.1$ minuto, em ambas as representações, em (a) para o caso em que o parâmetro α segue a distribuição LogNormal, e em (b) para o caso em que α segue a distribuição Uniforme. Na figura 5.5 estão representadas as distribuições de probabilidade obtidas por ação dos dois operadores $L_1 + L_2$ para diferentes instantes de tempo, em (a) para o caso em que o parâmetro α segue a distribuição LogNormal, LN , e em (b) para o caso em que o parâmetro segue a distribuição Uniforme, U . As representações sugerem que ao longo do tempo o estado x_1 tende para zero para ambas

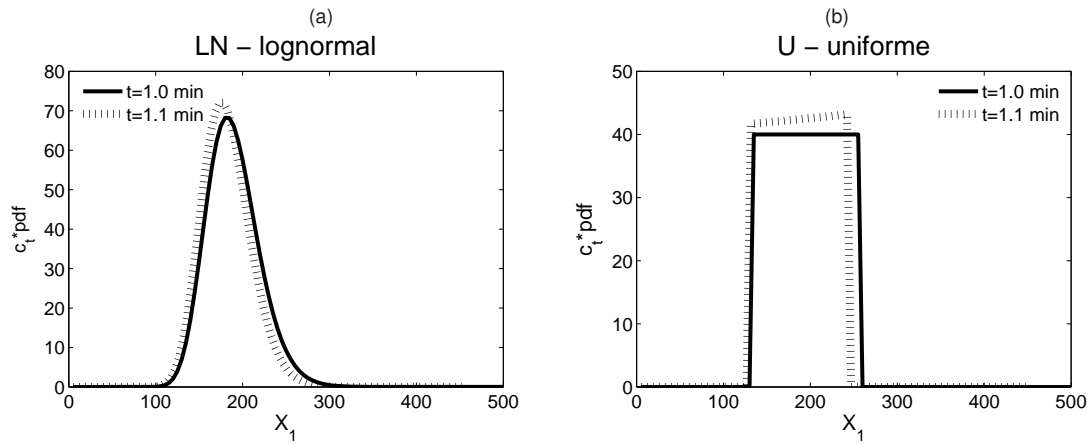


Figura 5.4: Ação, a um passo, dos dois operadores $L_1 + L_2$ na distribuição de probabilidade, em (a) para o caso em que o parâmetro segue a distribuição LN e em (b) para o caso em que o parâmetro segue a distribuição U .

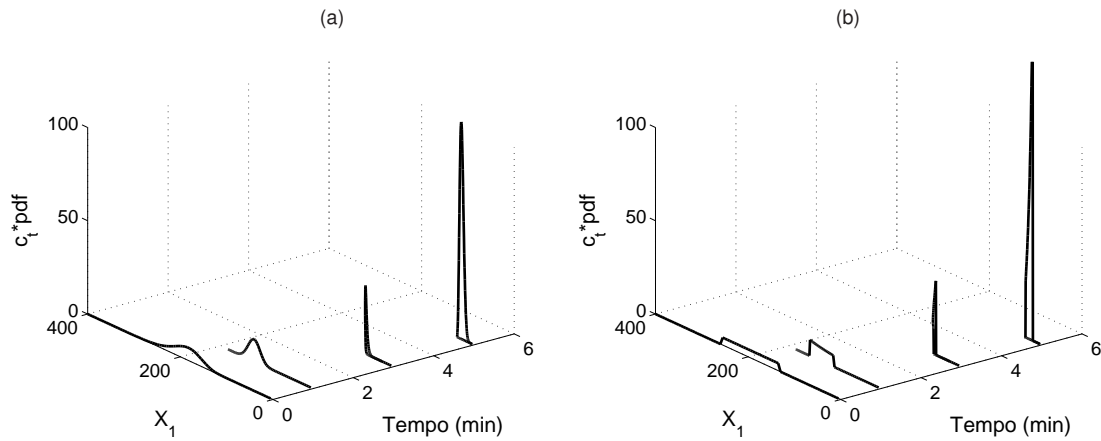


Figura 5.5: Ação dos dois operadores $L_1 + L_2$ na distribuição de probabilidade para diferentes instantes de tempo, em (a) para o parâmetro com distribuição LN e em (b) para o parâmetro com distribuição U .

os casos em estudo.

B-Caso tridimensional

Considere-se agora o caso em que os parâmetros assumem os valores:

$$k_1 = 1, \quad k_2 = 4 \text{ e } k_3 = 10,$$

as condições iniciais são:

$$x_1(0) = 500k_3\alpha; \quad x_2(0) = x_3(0) = 0,$$

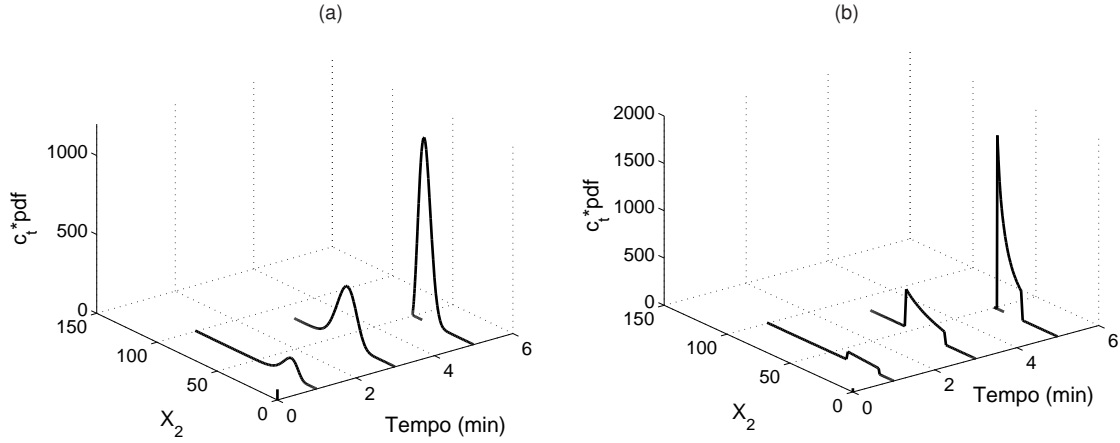


Figura 5.6: Solução formal da equação de Liouville para x_2 - parâmetro com distribuição LN em (a) e a distribuição U em (b).

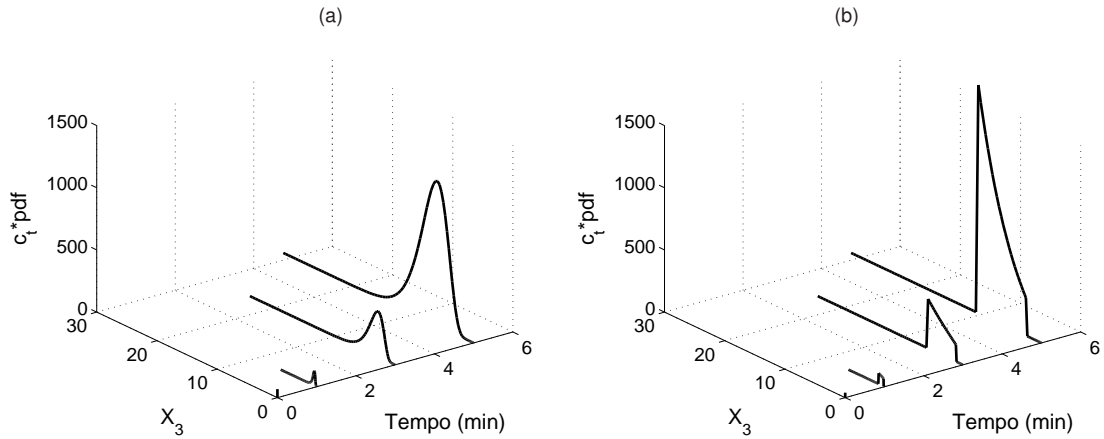


Figura 5.7: Solução formal da equação de Liouville para x_3 - parâmetro com distribuição LN em (a) e a distribuição U em (b).

e a função densidade de probabilidade inicial é dada pela expressão:

$$p(\mathbf{x}, \alpha, 0) = f_{\alpha}(\alpha) \delta(x_1 - x_1(0)) \delta(x_2) \delta(x_3),$$

onde $f_{\alpha}(\alpha)$ é a função densidade de probabilidade do parâmetro α para o instante inicial.

A ação dos operadores na distribuição de probabilidade da variável de estado x_1 é a mesma que no caso unidimensional, como tal, só será realizada a análise às outras duas variáveis de estado, x_2 e x_3 . A evolução temporal da função de densidade de probabilidade para a variável de estado x_2 está representada na figura 5.6, em (a) para o caso em que o parâmetro segue a distribuição LogNormal, e em (b) para o caso em que o parâmetro segue a distribuição Uniforme. Na figura 5.7 encontra-se uma representação equivalente à da variável de estado x_2 na figura 5.6 mas agora para a variável de estado x_3 .

As quatro representações mostram que:

- ambas as variáveis de estado x_2 e x_3 assumem o valor 0 com probabilidade 1 no instante inicial $t = 0$, como está definido pelas condições iniciais;
- após o instante inicial e durante um intervalo de tempo $0 < t < T$ a amplitude do suporte de cada estado é alargado;
- com $t \rightarrow \infty$ todas as três variáveis de estado tendem para zero.

O conjunto de resultados aqui apresentados deixa evidente que a variabilidade observada nos estados pode ser explicada pela incerteza associada aos parâmetros do sistema. Adicionalmente, pode-se constatar que a distribuição de probabilidade dos estados depende fortemente da distribuição associada aos parâmetros.

5.3 Densidade do estado *a posteriori*

Para sistemas lineares com ruído Gaussiano, filtros contínuo-discreto podem ser facilmente obtidos a partir das expressões do filtro de Kalman da discretização do sistema dinâmico (Lewis et al., 2008). Embora o filtro estendido de Kalman (EKF) forneça uma extensão para o caso não linear (Jørgensen, 2007), este método não fornece uma boa aproximação da função densidade de probabilidade do estado ao longo do tempo, o que pode ser necessário, a fim de avaliar os limites de incerteza. A este respeito, a melhor opção é propagar a função densidade de probabilidade do estado usando a equação de Fokker-Planck e, em seguida, usar a lei de Bayes para filtrar esta densidade prevista por meio das observações, um método já utilizado em referências anteriores (Jazwinski, 1966, 1970).

5.3.1 Modelo das observações e filtragem

No contexto do presente trabalho, a equação de Liouville propaga no tempo a função densidade de probabilidade do estado de um sistema determinístico cuja condição inicial é um vetor aleatório com função densidade de probabilidade conhecida. A função densidade de probabilidade dos estados e parâmetros é posteriormente estimada com base na lei de Bayes e nas observações feitas em instantes discretos, deste modo é obtido um filtro não linear contínuo-discreto (Jazwinski, 1970) que permite estimar conjuntamente o plano de estado e parâmetros. É de salientar que, no decorrer deste trabalho não era do conhecimento nenhum trabalho específico sobre a estimação conjunta do estado e dos parâmetros e que, em particular, explorasse a utilização da equação de Liouville para sistemas sem perturbações

estocástica. No entanto, já no decorrer da escrita desta tese chegou ao nosso conhecimento o artigo Dutta et al. (2013), formato de revisão, em que é feita referência à equação de Liouville e à sua utilização para estimar estados de sistemas com incerteza nos parâmetros e nas condições iniciais, no caso de não existir ruído no processo.

Adicionalmente à equação (5.8) considere-se o modelo das observações dado pela equação (5.31):

$$y(t) = h(\mathbf{z}(t)) + \eta(t), \quad (5.31)$$

onde $y \in \mathbb{R}$ é a observação, $h : \mathbb{R}^{n+n_p} \rightarrow \mathbb{R}$ e $\{\eta\}$ é uma sequência de variáveis aleatórias gaussianas independentes e identicamente distribuídas com média zero e variância σ_η^2 . Atendendo a que as observações são feitas em instantes discretos do tempo t_0, t_1, \dots, t_k define-se o conjunto de observações como:

$$Y^{t_k} = \{y(t_0), y(t_1), \dots, y(t_k)\}, \quad (5.32)$$

e com o objetivo de facilitar a exposição matemática do filtro proposto, a função densidade de probabilidade condicionada definida na σ -álgebra associada aos conjuntos Y^{t_k} será representada por $p(\cdot|Y^{t_k})$.

O problema da filtragem contínuo-discreto consiste em estimar $\mathbf{z}(t_k)$ a partir das observações y até ao instante t_k . Qualquer que seja o critério de estimação, todas as informações necessárias para calcular a estimativa estão contidas na função densidade de probabilidade de \mathbf{z} dadas as observações, $p(\mathbf{z}(t_k)|Y^{t_k})$. Por recurso a relações da função densidade de probabilidade condiciona podemos deduzir que:

$$\begin{aligned} p(\mathbf{z}(t_k)|Y^{t_k}) &= \frac{p(\mathbf{z}(t_k), Y^{t_k})}{p(Y^{t_k})} \\ &= \frac{p(y(t_k)|\mathbf{z}(t_k), Y^{t_{k-1}})p(\mathbf{z}(t_k), Y^{t_{k-1}})}{p(Y^{t_k})} \end{aligned} \quad (5.33)$$

$$p(\mathbf{z}(t_k)|Y^{t_k}) = p(y(t_k)|\mathbf{z}(t_k), Y^{t_{k-1}})p(\mathbf{z}(t_k)|Y^{t_{k-1}})\frac{p(Y^{t_{k-1}})}{p(Y^{t_k})}. \quad (5.34)$$

Como \mathbf{z} é um processo de Markov resulta que:

$$p(y(t_k)|\mathbf{z}(t_k), Y^{t_{k-1}}) = p(y(t_k)|\mathbf{z}(t_k)). \quad (5.35)$$

Por outro lado, pela lei de Bayes:

$$\frac{p(Y^{t_{k-1}})}{p(Y^{t_k})} = \frac{1}{p(y(t_k)|Y^{t_{k-1}})} = \mathcal{K}(t_k) \quad (5.36)$$

em que $\mathcal{K}(t_k)$ é uma constante de normalização que não depende de $\mathbf{z}(t_k)$ mas depende do tempo. Substituindo na equação (5.34) as igualdades das equações (5.35) e (5.36) resulta a seguinte equação:

$$p(\mathbf{z}(t_k)|Y^{t_k}) = \mathcal{K}(t_k)p(y(t_k)|\mathbf{z}(t_k))p(\mathbf{z}(t_k)|Y^{t_{k-1}}). \quad (5.37)$$

Esta função densidade de probabilidade é, então, calculada de acordo com as etapas do processo de filtragem a seguir descritas, e daqui em diante designado por filtro FL.

Filtro FL:

- **Passo de previsão:** Calcular $p(\mathbf{z}(t_k)|Y^{t_{k-1}})$ por propagação do instante t_{k-1} até t_k da função densidade de probabilidade $p(\mathbf{z}(t_{k-1})|Y^{t_{k-1}})$ disponível através dos passos anteriores do algoritmo. No caso particular de $k=1$, $p(\mathbf{z}(t_0)|Y^{t_0})$ é a função inicial da densidade de probabilidade conjunta dos estados e parâmetros do sistema. Para este propósito resolve-se a equação de Liouville (5.10) no intervalo de tempo que inicia em t_{k-1} e termina em t_k , tomando como condições iniciais $p(\mathbf{z}(t_{k-1})|Y^{t_{k-1}})$.
- **Passo de filtragem ou assimilação:**
Calcular a função densidade de probabilidade filtrada, $p(\mathbf{z}(t_k)|Y^{t_k})$, para o instante t_k usando a equação (5.37) e tendo em atenção que a função densidade de probabilidade $p(y(t_k)|\mathbf{z}(t_k))$ depende do modelo das observações (sensor).

No caso, particular, do modelo das observações considerado na situação da equação (5.31) a $p(y(t_k)|\mathbf{z}(t_k))$ é dada por:

$$p(y(t_k)|\mathbf{z}(t_k)) = C_\eta \exp \left\{ -\frac{1}{2\sigma_\eta^2} [y(t_k) - h(\mathbf{z}(t_k))]^2 \right\}, \quad (5.38)$$

em que C_η é a constante de normalização.

Implementação numérica do filtro FL

Afim de escrever um algoritmo numérico para implementar uma aproximação do filtro contínuo-discreto FL, é definida uma grelha uniforme dos instantes de amostragem t_k dada por:

$$t_{k+1} = t_k + \Delta_t \quad (5.39)$$

para $k = 0, 1, \dots, N_k$ e Δ_t constante, e uma grelha de pontos *não uniforme* de estados $\mathbf{z}_j(t_k)$ dada por:

$$\mathbf{z}_j(t_k) = \mathbf{z}_j(t_{k-1}) + F(\mathbf{z}_j(t_k))\Delta_t, \quad (5.40)$$

para $j = 0, 1, \dots, N_x$. Com esta definição da rede dos estados, os pontos da grelha estão sempre sobre as linhas características — curvas do plano de estados cuja densidade de transição é constante no tempo, *i.e.*, curvas do plano para as quais a derivada total da densidade de transição em ordem ao tempo é nula — dadas pela equação (5.11), simplificando a previsão.

Seja $P(j, k) = p(\mathbf{z}_j, t_k)$. Esta variável é calculada a cada nova observação e de acordo com os passos descritos a seguir, sendo que, para $k = 0$ é dada pelas condições iniciais. De notar que $\text{tr}\left(\frac{\partial F}{\partial \mathbf{z}}\right) = \text{tr}\left(\frac{\partial f}{\partial x}\right)$, devido à estrutura especial do vetor F , cujas últimas n_p entradas são nulas, pelo que:

1. $\hat{P}(j, k) = P(j, k-1) \exp\left\{\text{tr}\left(\frac{\partial f}{\partial x}\right) \Delta_t\right\}$
2. $P(j, k) = \mathcal{K}_1(t_k) \exp\left\{-\frac{1}{2\sigma_\eta^2} [y(t_k) - h(\mathbf{z}_j(t_k))]^2\right\} \hat{P}(j, k)$

5.3.2 Exemplo sintético

Considere-se um sistema não linear modelado pela equação de estado

$$\frac{dx}{dt} = -k\alpha x(t), \quad (5.41)$$

onde o estado $x \in \mathbb{R}$, o parâmetro $\alpha \in \mathbb{R}$ e o modelo das observações é dado por:

$$y(t) = x(t) + \eta(t), \quad (5.42)$$

com $\eta(t)$ a representar o ruído branco gaussiano com desvio padrão σ_η .

À condição inicial $x(0) = x_0$ associa-se uma distribuição gaussiana com média μ_{x_0} e desvio padrão σ_{x_0} ; ao parâmetro α uma distribuição LogNormal com parâmetros $(\mu_\alpha, \sigma_\alpha)$ e considera-se k um parâmetro de escala conhecida. Como resultado, obtém-se a expressão da equação (5.43) para a função densidade de probabilidade inicial,

$$p(x, \alpha, 0) = \frac{1}{2\pi\sigma_\alpha\sigma_{x_0}\alpha} \exp\left\{-\frac{(\log \alpha - \mu_\alpha)^2}{2\sigma_\alpha^2} - \frac{(x_0 - \mu_{x_0})^2}{2\sigma_{x_0}^2}\right\}, \quad (5.43)$$

e a expressão da equação (5.44) é solução da equação de Liouville, *i.e.*, a propagação no

tempo da função densidade de probabilidade é dada por:

$$\hat{p}(x, \alpha, t) = p\left(x - \int_{t_0}^t -k\alpha x(t^*) dt^*, \alpha, t_0\right) \exp\{k\alpha(t - t_0)\}. \quad (5.44)$$

Assuma-se $k = 10$, $\mu_{x_0} = 100$, $\sigma_{x_0} = 10$, $\mu_\alpha = -3.3$, $\sigma_\alpha = 0.16$, $\sigma_\eta = 5$ e os valores $\alpha = 0.005$ e $x_0 = 140$ na construção do estado de referência e das respetivas observações. Para este exemplo, a evolução temporal da densidade de probabilidade conjunta baseada nas observações $y(t)$ está representada na figura 5.8 para três instantes diferentes, $t=3$, 10 e 20 t.u. Desta representação fica claro que, mesmo neste caso em que foram usados valores extremos para ambas as variáveis, x_0 e α , a função densidade de probabilidade conjunta apresenta um aumento de massa em torno dos valores corretos do parâmetro e do estado.

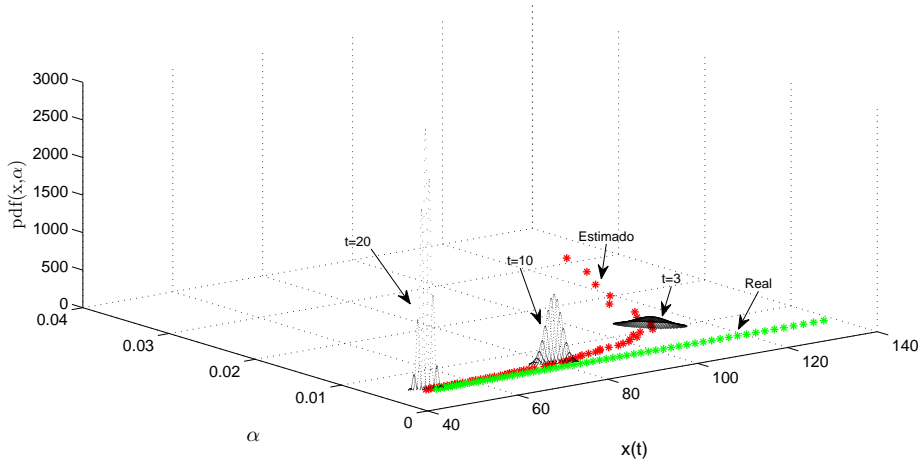


Figura 5.8: Exemplo sintético. A densidade conjunta *a posteriori* do parâmetro e do estado em diferentes instantes do tempo.

A evolução ao longo do tempo do verdadeiro valor do parâmetro α (que é constante) e da sua estimativa estão representados no plano $[\alpha, t]$ na figura 5.9, para $t \in \{3, 5, 7, 10, 13, 17, 20\}$ u.t.

Na figura 5.10 está representada a projeção ao longo do eixo do estado, a densidade conjunta *a posteriori* do parâmetro e do estado em diferentes instantes de tempo.

Depois de uma aquisição inicial transitória, as estimativas acompanham firmemente os seus verdadeiros valores. Para o tempo $t \approx 13$ t.u. ambos os valores estimados, estado e parâmetro, são iguais ao valor real da variável.

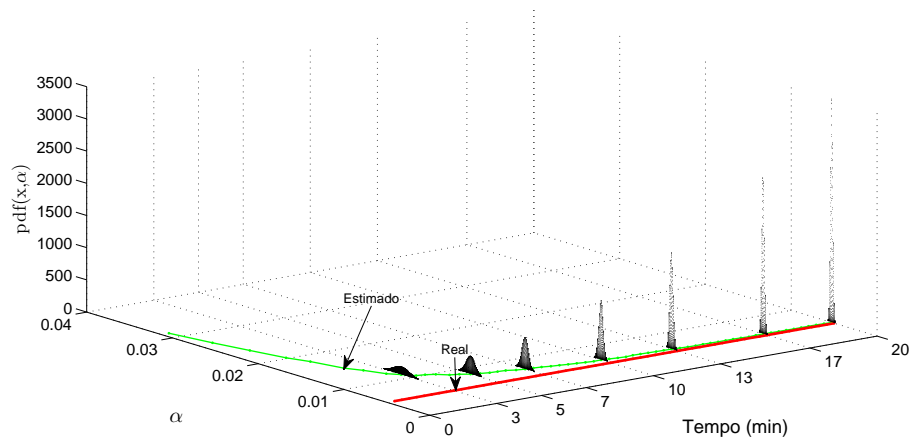


Figura 5.9: Exemplo sintético. Projeção ao longo do eixo do parâmetro da densidade conjunta *a posteriori* do parâmetro e do estado em diferentes instantes de tempo.

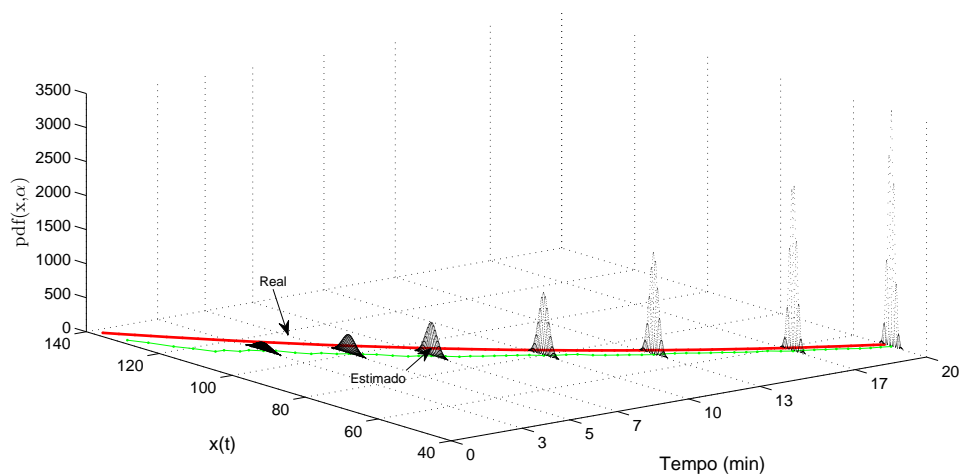


Figura 5.10: Exemplo sintético. Projeção ao longo do eixo do estado da densidade conjunta *a posteriori* do parâmetro e do estado em diferentes instantes de tempo.

5.4 Aplicação do filtro FL ao NMB

Com vista à implementação do filtro proposto, filtro FL, ao bloqueio neuromuscular de pacientes submetidos à anestesia geral induzida por administração de *atracurium*, será considerado agora o sistema dinâmico para o bloqueio neuromuscular modelado pelas equações (5.45) e (5.46). A parte linear do modelo, (5.45), relaciona a entrada do sistema, *i.e.* a taxa de infusão do fármaco ou dosagem do *atracurium*, $u(t)$, com a variável de estado $x_3(t)$.

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = \begin{bmatrix} -10\alpha & 0 & 0 \\ 4\alpha & -4\alpha & 0 \\ 0 & \alpha & -\alpha \end{bmatrix} \mathbf{X}(t) + \begin{bmatrix} 10\alpha \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} u(t), \quad (5.45)$$

onde $\mathbf{X}(t) = [x_1(t), x_2(t), x_3(t)]$ e α é um parâmetro desconhecido e que depende do paciente (Silva et al., 2012).

O modelo das observações é dado pela equação de Hill

$$y(t) = r(t) + \eta(t)$$

$$y(t) = \frac{100}{1 + (x_3(t)/3.2425)^\gamma} + \eta(t), \quad (5.46)$$

onde y é a observação do nível de NMB, $r(t)$, γ é um parâmetro que depende do paciente e cuja distribuição inicial conjunta com a do parâmetro α é conhecida (Rocha et al., 2013b), e η é ruído branco gaussiano com desvio padrão $\sigma_\eta = 3$ — este valor para a dispersão do ruído é um valor *ad hoc*, no entanto, o seu valor foi ponderado por forma a que traduzisse a dispersão que, de algum modo, parece estar presente nos sinais recolhidos.

Por razões clínicas, já referidas nos capítulos anteriores, é usual a administração de um *bolus* inicial de $500 \mu g \text{ kg}^{-1}$, pelo que, serão associadas aos estados as seguintes condições iniciais: $x_1(0) = 5000\alpha$ e $x_2(0) = x_3(0) = 0$. Baseado no modelo desenvolvido no capítulo 3 (Rocha et al., 2013b) considera-se para os parâmetros (α, γ) a seguinte distribuição conjunta:

$$(\log(\alpha), \log(\gamma)) \sim BN(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma})$$

$$\text{com } \boldsymbol{\mu} = \begin{bmatrix} -3.2870 \\ 0.9812 \end{bmatrix} \text{ e } \boldsymbol{\Sigma} = \begin{bmatrix} 0.0250 & -0.0179 \\ -0.0179 & 0.1196 \end{bmatrix}.$$

Nesta secção serão estudados os resultados obtidos por aplicação do filtro FL em duas situações distintas: numa o filtro é aplicado a sinais simulados e noutra é aplicado a casos reais da base de dados \mathcal{RCA} .

Tabela 5.1: Descrição dos valores usados, quer para os parâmetros quer para a dose, nos casos a simular.

Caso	α	γ	serie repetida na dose				t_0
caso A	0.025	1.0	29	28	30	27	10* min.
caso B	0.037	1.0	29	28	30	27	10 min.
caso C	0.055	1.0	29	28	30	27	10 min.
caso D	0.025	2.5	7.8	7.7	7.9	7.6	46 min.
caso E	0.037	2.5	7.8	7.7	7.9	7.6	46 min.
caso F	0.055	2.5	7.8	7.7	7.9	7.6	36 min.
caso G	0.025	6.5	4.6	4.5	4.7	4.4	50 min.
caso H	0.037	6.5	4.6	4.5	4.7	4.4	40 min.
caso I	0.055	6.5	4.6	4.5	4.7	4.4	36 min.

* Para este caso foi necessário administrar aos 5 minutos um *bolus* de $250 \mu g kg^{-1}$

5.4.1 Exemplo simulado de NMB

Como já foi referido, o bloqueio neuromuscular é um sistema dinâmico onde persiste, quer o problema da identificação online dos parâmetros do modelo quer de filtros adequados ao sinal em questão. Nesta secção, com o objetivo de analisar a capacidade do filtro proposto, filtro FL, são simulados sinais a partir das equações (5.45) e (5.46).

Os casos a simular resultam da atribuição de três valores a cada parâmetro e encontram-se identificados na tabela 5.1. Para cada um deles é considerada uma dosagem que compreende a administração inicial de um *bolus* de $500 \mu g kg^{-1}$, $u(t) = 500\delta(t)$, seguida por um período em que não há administração de fármaco e, finalmente, é adotada uma administração contínua do fármaco. Na tentativa de reproduzir a variabilidade observada na dose administrada aos casos reais é adotada uma dosagem em contínuo que:

- é uma série periódica, com período de quatro observações
- tem uma taxa de administração fixa no intervalo entre observações consecutivas
- usa uma quantidade de fármaco associada à dose de manutenção u_{ss} calculada por forma a induzir e manter um nível de NMB à volta dos 10%, uma vez que este valor é o nível de NMB considerado adequado para a anestesia geral.

O sinal observado, $y(t)$, juntamente com o nível de NMB simulado, $r(t)$, e a estimativa do estado, $\hat{r}(t)$ estão representados no painel superior de cada figura. A evolução temporal das estimativas dos parâmetros estão representadas, nas figuras 5.11 à 5.15, da seguinte forma: para o parâmetro α no painel central e para o parâmetro γ no painel inferior, onde uma região de confiança da forma $\hat{\alpha} \pm \hat{\sigma}_\alpha$, e $\hat{\gamma} \pm \hat{\sigma}_\gamma$, respetivamente, é adicionada.

Para este sistema, a informação inicial veiculada pela resposta ao *bolus* inicial é suficiente para levar à convergência das estimativas, $\hat{\alpha}$ e $\hat{\gamma}$. As estimativas para α são bastante estáveis e, independentemente, do valor associado ao parâmetro γ elas convergem para o valor real, como se pode verificar pelos painéis centrais representados nas figuras 5.11 à 5.15.

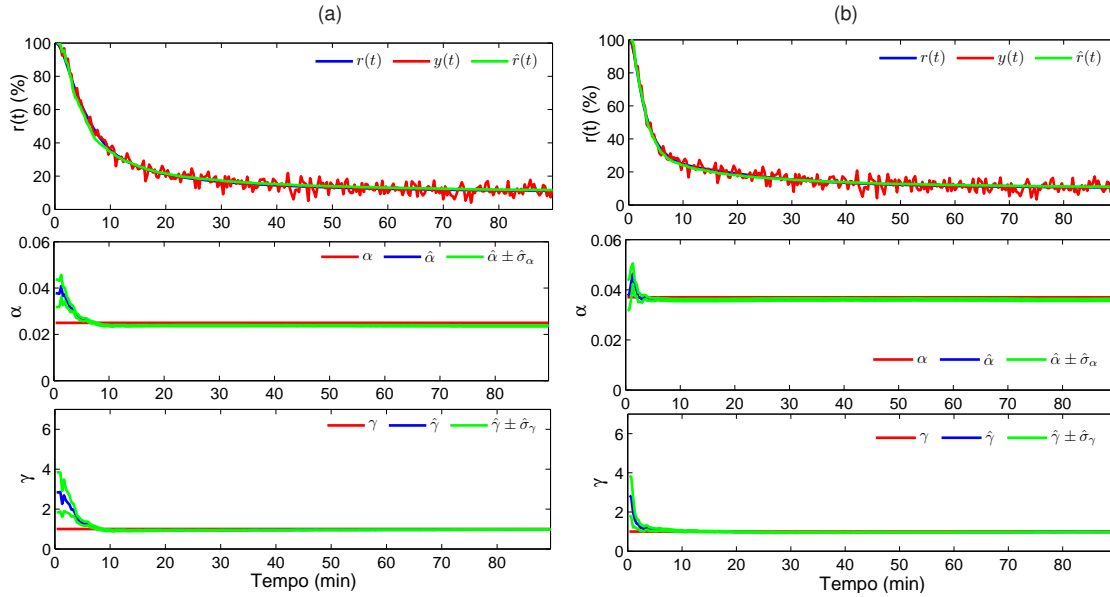


Figura 5.11: Exemplos de aplicação do filtro FL a dois conjuntos do nível de NMB simulado. Simulação do caso A com os parâmetros $\alpha = 0.025$ (valor baixo) e $\gamma = 1.0$ (valor baixo) representado em (a); e o caso B com os parâmetros $\alpha = 0.037$ (valor médio) e $\gamma = 1.0$ (valor baixo) representado em (b).

As estimativas do parâmetro γ apresentam, de um modo geral, uma convergência semelhante à obtida para o parâmetro α , *i.e.*, verifica-se que na fase da resposta ao *bolus* inicial as estimativas convergem para valores próximos do seu real valor e aí estabilizam. No entanto, como se pode constatar pelos painéis inferiores das representações nas figuras 5.14 e 5.15, apesar da convergência inicial da estimativa do parâmetro γ , ele fica ligeiramente afastado do valor real e esse afastamento é tanto mais acentuado quanto mais alto for o valor de α . Salienta-se, ainda, que a estas três situações está associado um nível de NMB nulo durante um período de tempo considerável e que o mesmo não se verifica para os outros casos.

No que diz respeito ao sinal filtrado, *i.e.*, ao sinal estimado, este revela um enviesamento, sempre que as estimativas do parâmetro γ sofrem um ligeiro afastamento do seu valor. Nas restantes situações, o sinal estimado, $\hat{r}(t)$, coincide com o sinal simulado, $r(t)$.

Com objetivo de contextualizar os casos em relação à frequência com que os mesmos podem ocorrer, assinalou-se os nove casos a pontos azuis na representação da densidade conjunta dos parâmetros α e γ nos gráficos da figura 5.16. Os dois gráficos correspondem a vistas diferentes da mesma representação e as três setas estão a assinalar os casos cor-

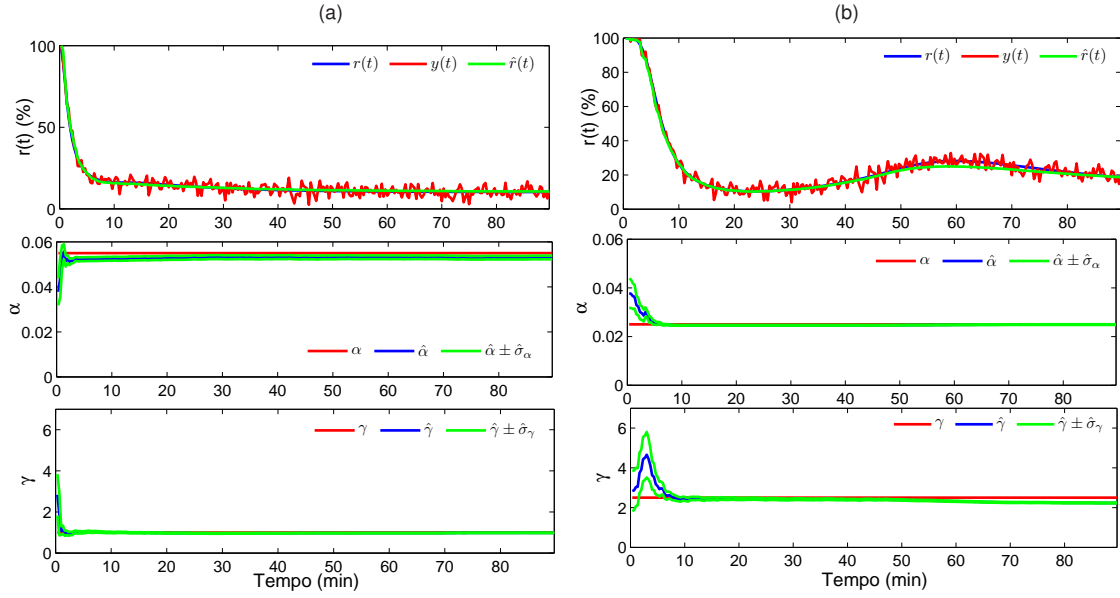


Figura 5.12: Exemplos de aplicação do filtro FL a dois conjuntos do nível de NMB simulado. Simulação do caso C com os parâmetros $\alpha = 0.055$ (valor alto) e $\gamma = 1.0$ (valor baixo) representado em (a); e o caso D com os parâmetros $\alpha = 0.025$ (valor baixo) e $\gamma = 2.5$ (valor médio) representado em (b).

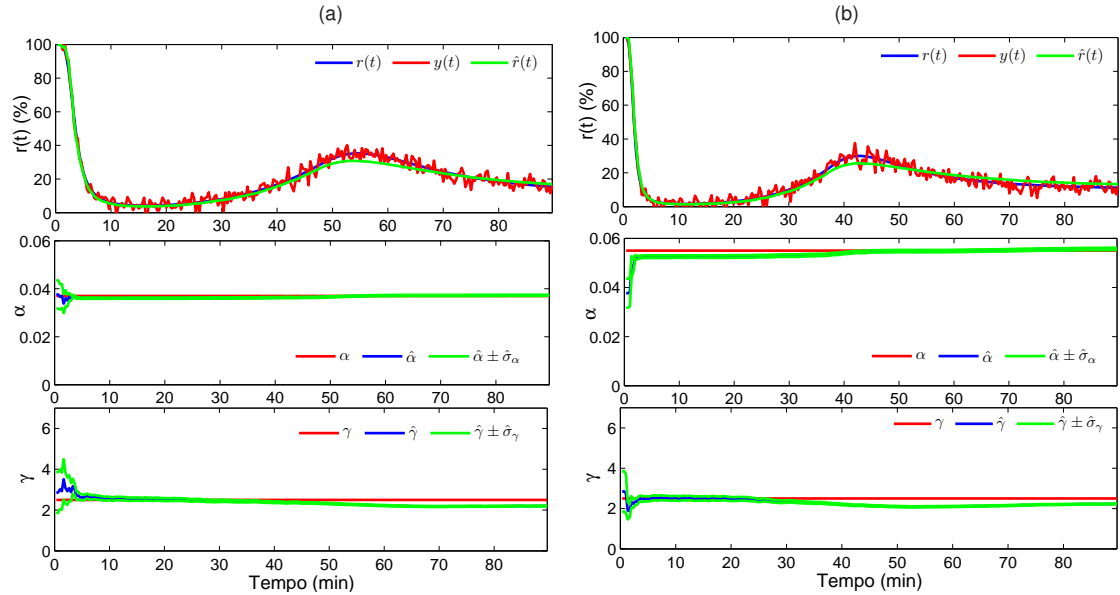


Figura 5.13: Exemplos de aplicação do filtro FL a dois conjuntos do nível de NMB simulado. Simulação do caso E com os parâmetros $\alpha = 0.037$ (valor médio) e $\gamma = 2.5$ (valor médio) representado em (a); e do caso F com os parâmetros $\alpha = 0.055$ (valor alto) e $\gamma = 2.5$ (valor médio) representado em (b).

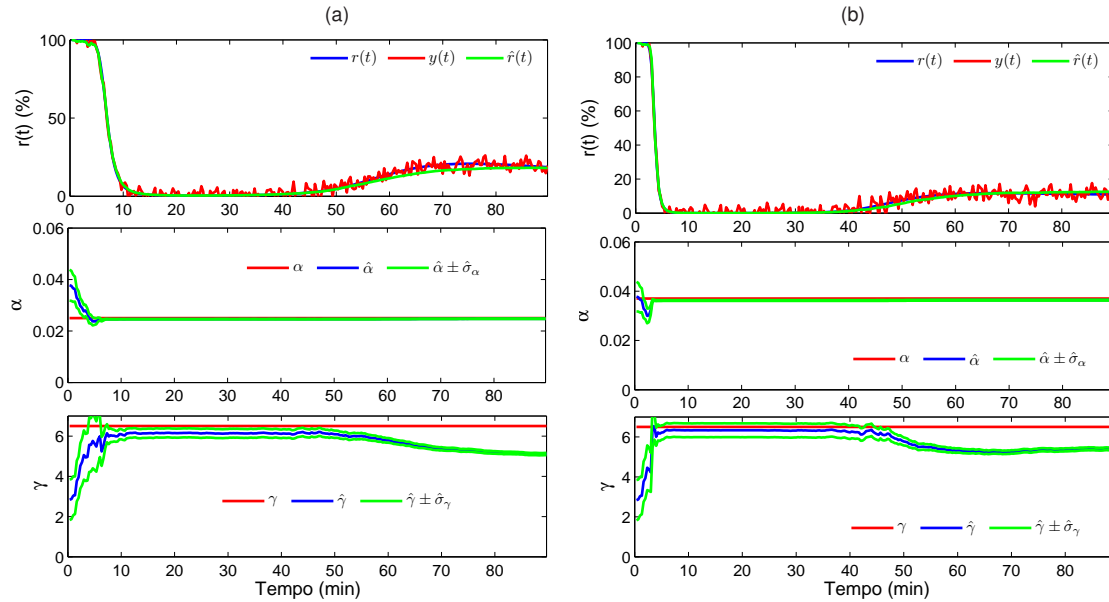


Figura 5.14: Exemplos de aplicação do filtro FL a dois conjuntos do nível de NMB simulado. Simulação do caso G com os parâmetros $\alpha = 0.025$ (valor baixo) e $\gamma = 6.5$ (valor alto) representado em (a); e do caso H com os parâmetros $\alpha = 0.037$ (valor médio) e $\gamma = 6.5$ (valor alto) representado em (b).

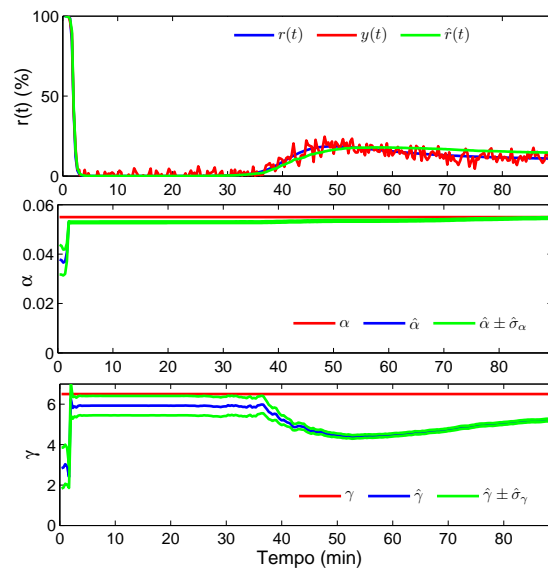


Figura 5.15: Exemplos de aplicação do filtro FL a um conjunto do nível de NMB simulado. Simulação do caso I com os parâmetros $\alpha = 0.055$ (valor alto) e $\gamma = 6.5$ (valor alto).

respondentes a valores de γ altos. Como se pode verificar, correspondem a situações cuja probabilidade de ocorrência é quase nula o que significa que mesmo para casos extremos em que a probabilidade da sua ocorrência é quase nula o filtro FL continua a fornecer boas estimativas para estes casos, pelo menos na fase da resposta ao *bolus* inicial.

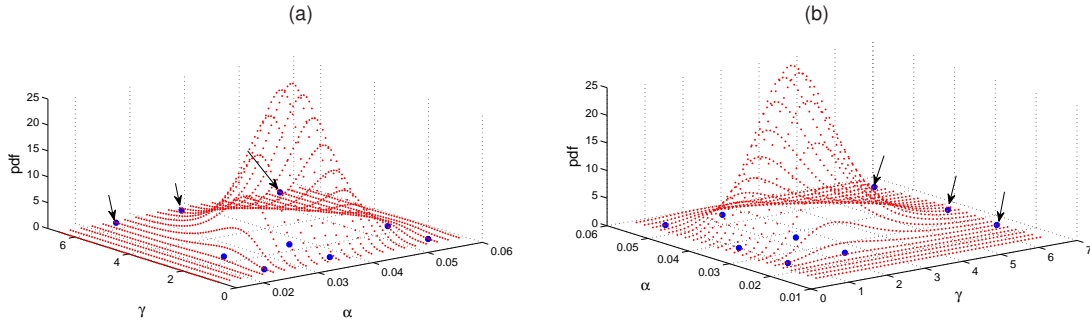


Figura 5.16: Duas perspetivas diferentes da mesma representação. Nestes gráficos os pontos pretos situam em termos probabilísticos a posição dos nove casos no plano dos parâmetros na representação da densidade de probabilidade conjunta dos parâmetros α e γ .

5.4.2 Resultados com dados clínicos

Ao lidar com os dados clínicos, os parâmetros dependentes do paciente são desconhecidos e apenas os registos do bloqueio neuromuscular $y(t)$ são observados. Note-se que esses registos, representados na figura 5.17, para os 84 pacientes, apresentam grande variabilidade interindividual. Na figura 5.17 está também representada a média de $r(t)$, $\mu_r(t)$ (a vermelho), obtido a partir da solução da equação de Liouville, bem como as regiões $\mu_r(t) \pm \sigma_r(t)$ (a azul escuro), $\mu_r(t) \pm 2 * \sigma_r(t)$ (a verde) e $\mu_r(t) \pm 3 * \sigma_r(t)$ (a amarelo). A partir desta representação fica claro que as soluções da equação de Liouville refletem a variabilidade interindividual observada nestes registos.

Resultados obtidos com a aplicação do filtro FL a registos clínicos do bloqueio neuromuscular estão representados nas figuras 5.18 e 5.19. O sinal observado $y(t)$, juntamente com o sinal filtrado por uma das técnicas incorporadas no sistema *Hippocrates* (Mendonça et al., 2004) — filtro mediano de três observações seguido de um filtro FIR (*finite impulse response*) de quinta ordem e um corte de frequência de 0.15 Hertz — e a estimativa do sinal com base no filtro FL, identificados com os índices *Hipp* e *FL*, respetivamente, estão representados no painel superior das figuras. No painel central é representada a evolução temporal das estimativas do parâmetro α , e no painel inferior, das estimativas do parâmetro γ , onde é adicionada a região de confiança da forma $\hat{\alpha} \pm \sigma_{\hat{\alpha}}$, e $\hat{\gamma} \pm \sigma_{\hat{\gamma}}$, respetivamente.

A aplicação do filtro permite estimar o nível de NMB de forma a que as perturbações, geralmente associadas a ruído, sejam eliminadas, como se pode observar em todas as oito

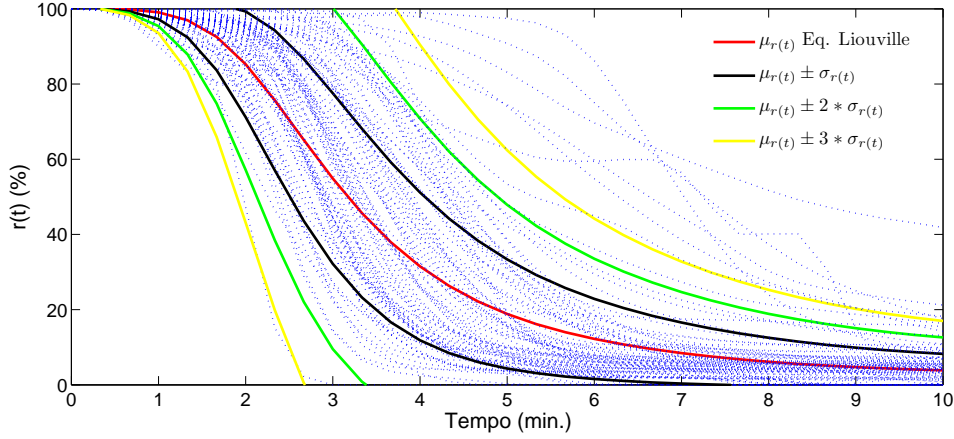


Figura 5.17: 84 registos clínicos do nível de NMB a azul; a média de $r(t)$ dada pela equação de Liouville a vermelho e a média adicionada ou subtraída de um desvio padrão, dois desvios padrões e três desvios padrões a azul escuro, a verde e a amarelo, respetivamente.

representações. Em todos os oito casos ocorre convergência das estimativas para ambos os parâmetros.

5.5 Comparação entre o filtro FL e o EKF

Nesta secção o objetivo é comparar os resultados da aplicação do filtro proposto, filtro FL, com os de um outro filtro conhecido, o filtro de Kalman estendido, EKF, e cuja aplicação neste tipo de sinais tem vindo a ser explorada (Almeida et al., 2011). Esta comparação restringe-se à estimação dos parâmetros do sistema, pois, foi com esse objetivo que o filtro EKF foi calibrado. Inicialmente, a comparação é conduzida em casos simulados e posteriormente em casos reais.

5.5.1 Casos simulados

Os casos usados para proceder à comparação entre os resultados obtidos pelos dois filtros foram os mesmos nove casos atrás descritos na tabela 5.1.

Nas figuras 5.20 à 5.24 estão representados, para os nove casos, o sinal observado, $y(t)$, juntamente com o nível de NMB simulado, $r(t)$, e a estimativa do estado, $\hat{r}(t)$ obtidas por recurso ao filtro de Kalman estendido, identificadas com o índice EKF e as estimativas obtidas pelo filtro FL, identificadas com o índice FL , estão representados no painel superior de cada figura. A evolução temporal das estimativas dos parâmetros estão representadas, para o parâmetro α , no painel central e, para o parâmetro γ , no painel inferior.

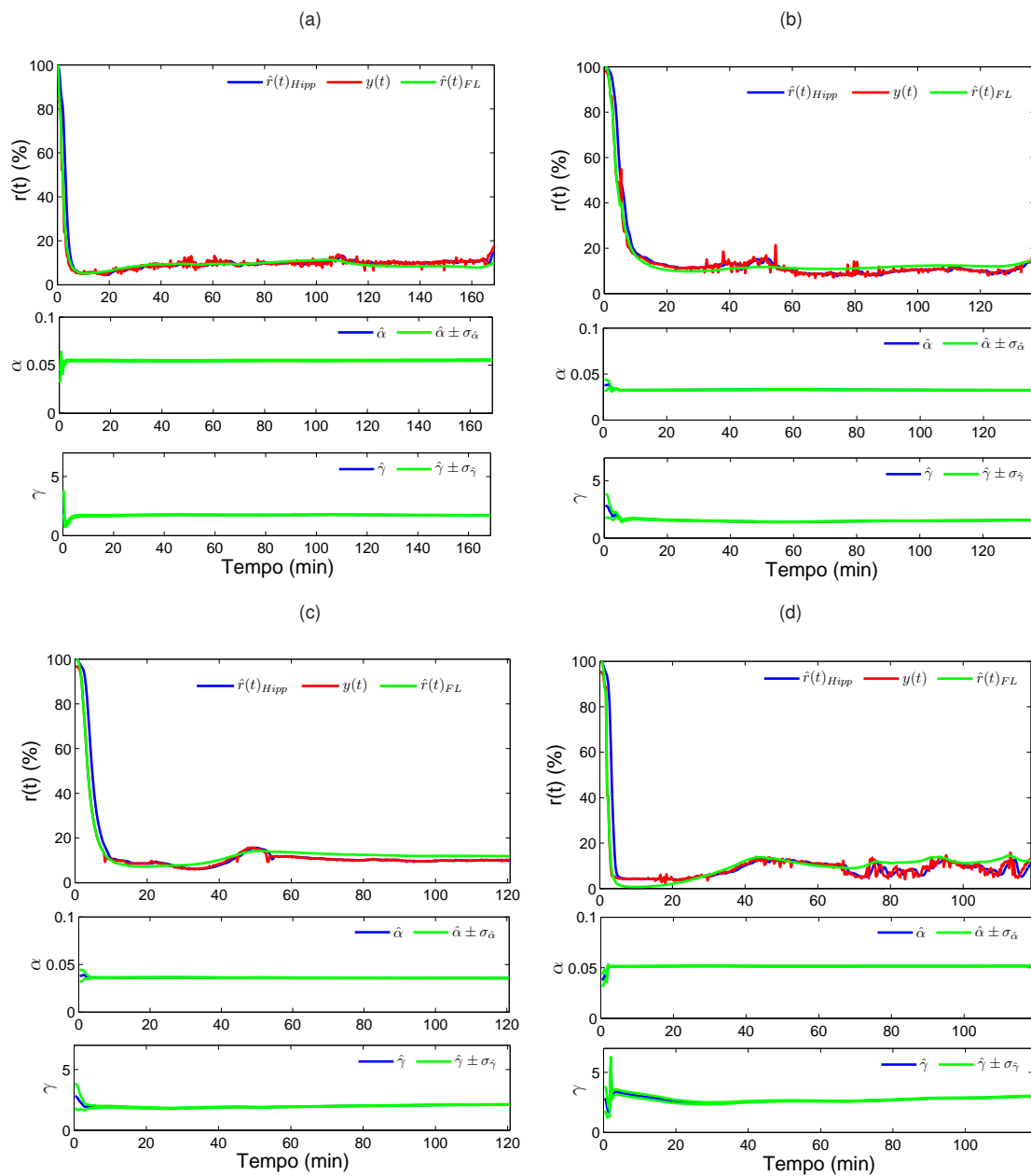


Figura 5.18: Resultados da aplicação do filtro FL a quatro registos clínicos do bloqueio neuromuscular induzido por administração de *atracurium*.

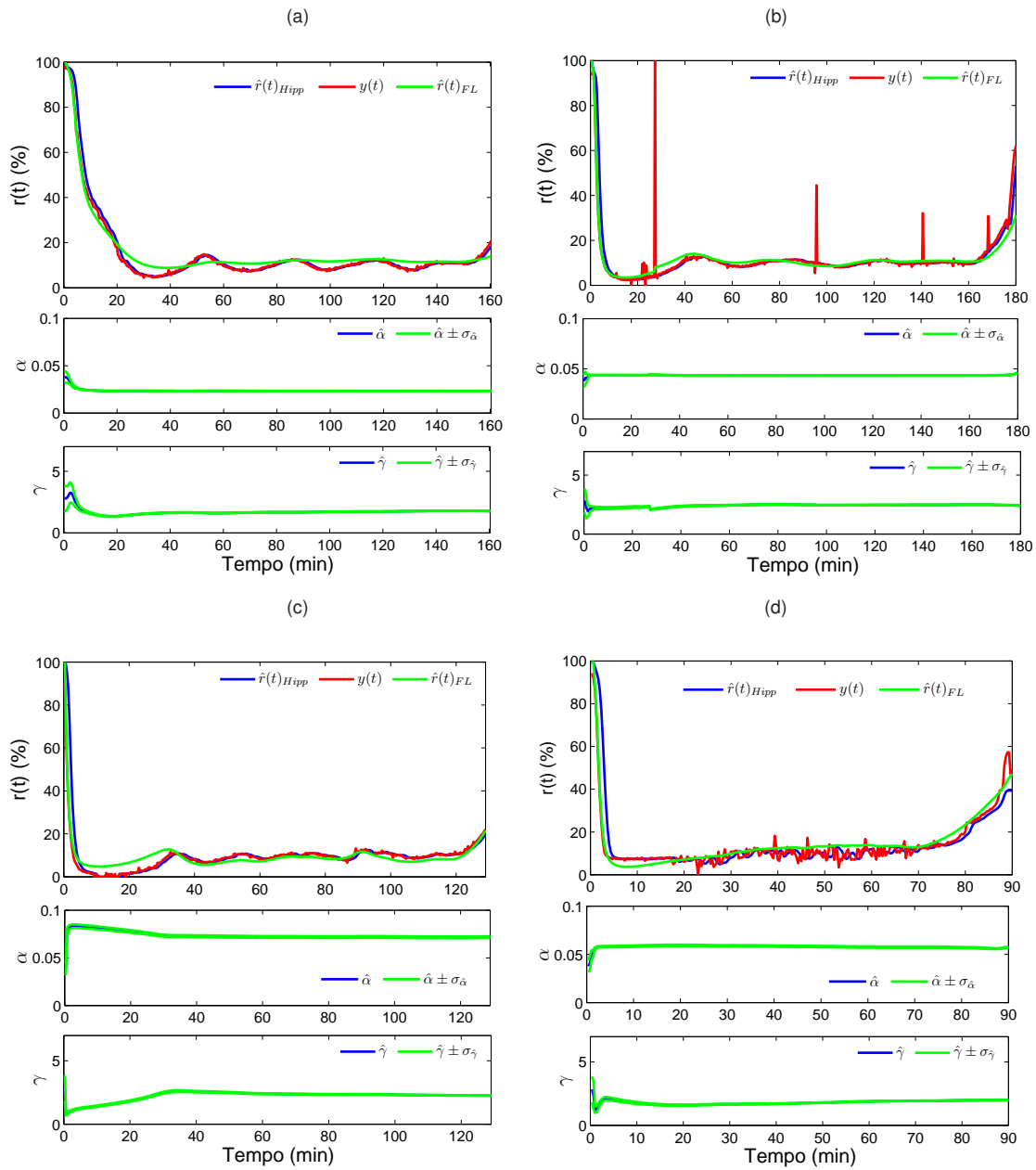


Figura 5.19: Resultados da aplicação do filtro FL a quatro registos clínicos do bloqueio neuromuscular induzido por administração de atracurium.

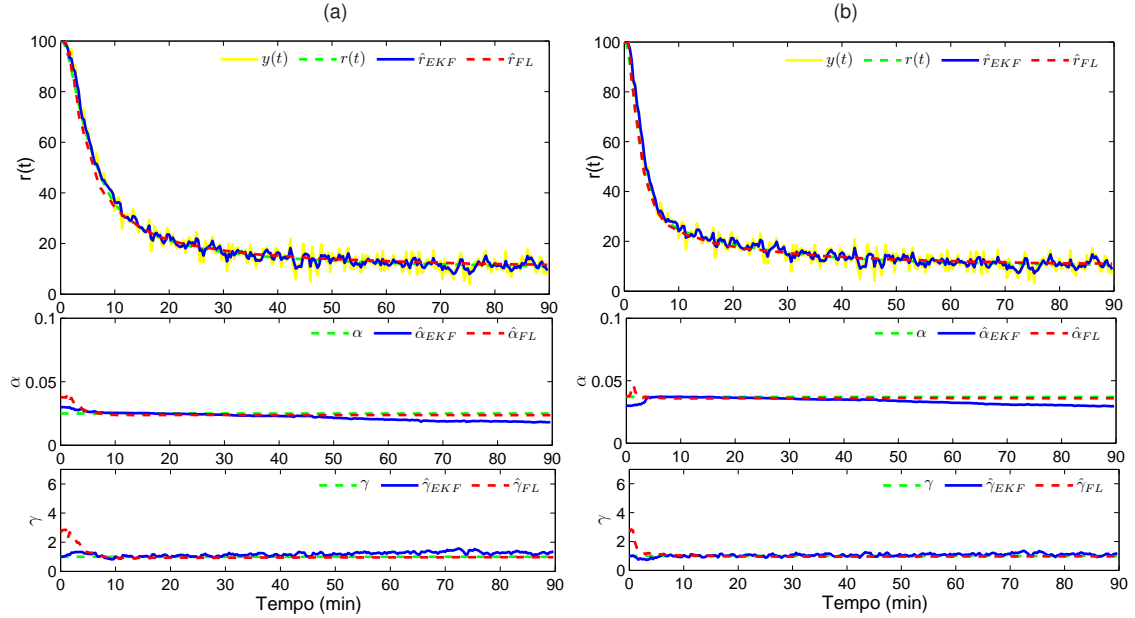


Figura 5.20: Comparação entre os resultados obtidos usando os dois filtros, FL e EKF, em dois conjuntos do nível de NMB simulado. Simulação do caso A com os parâmetros $\alpha = 0.025$ (valor baixo) e $\gamma = 1.0$ (valor baixo) representada em (a); e do caso B com os parâmetros $\alpha = 0.037$ (valor médio) e $\gamma = 1.0$ (valor baixo) representado em (b).

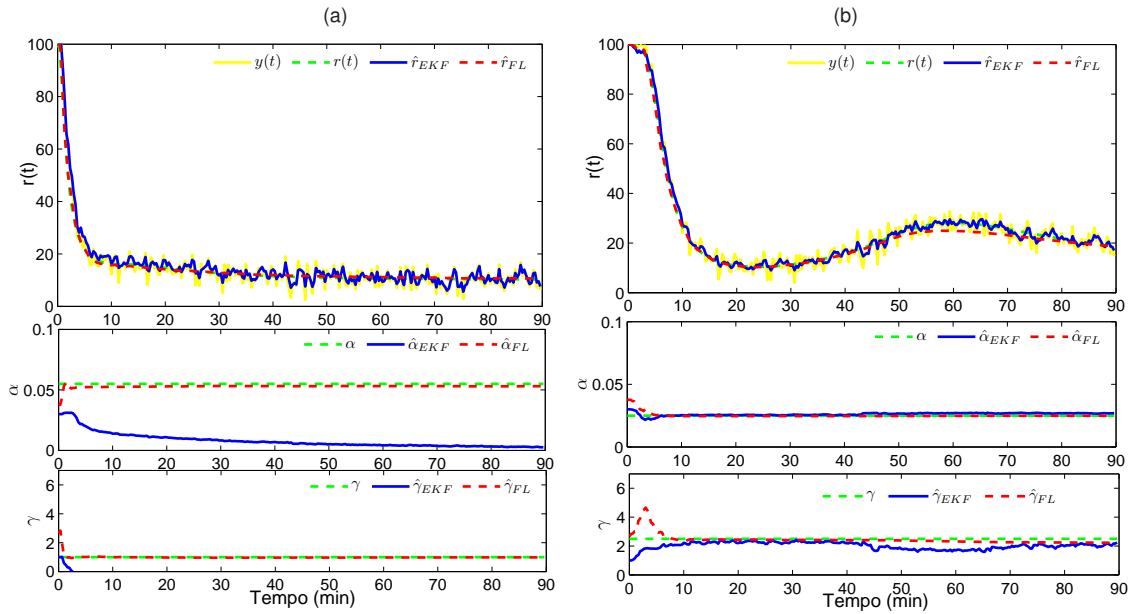


Figura 5.21: Comparação entre os resultados obtidos usando dois filtros, FL e EKF, em dois conjuntos do nível de NMB simulado. Simulação do caso C com os parâmetros $\alpha = 0.055$ (valor alto) e $\gamma = 1.0$ (valor baixo) representada em (a); e do caso D com os parâmetros $\alpha = 0.025$ (valor baixo) e $\gamma = 2.5$ (valor médio) representado em (b).

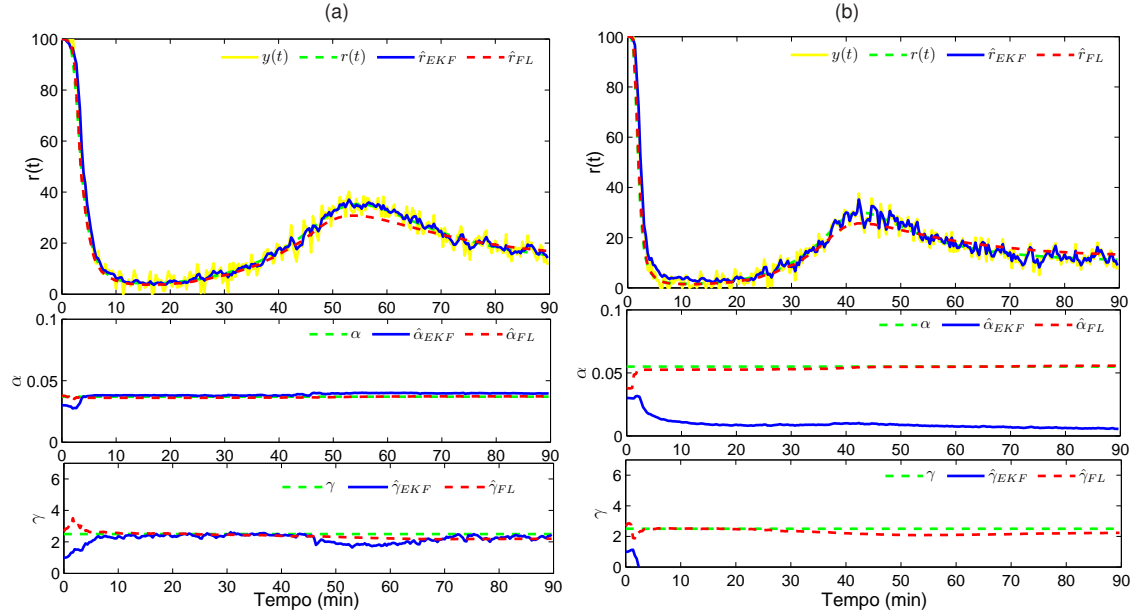


Figura 5.22: Comparação entre os resultados obtidos usando dois filtros, FL e EKF, em dois conjuntos do nível de NMB simulado. Simulação do caso E com os parâmetros $\alpha = 0.037$ (valor médio) e $\gamma = 2.5$ (valor médio) representada em (a); e do caso F com os parâmetros $\alpha = 0.055$ (valor alto) e $\gamma = 2.5$ (valor médio) representado em (b).

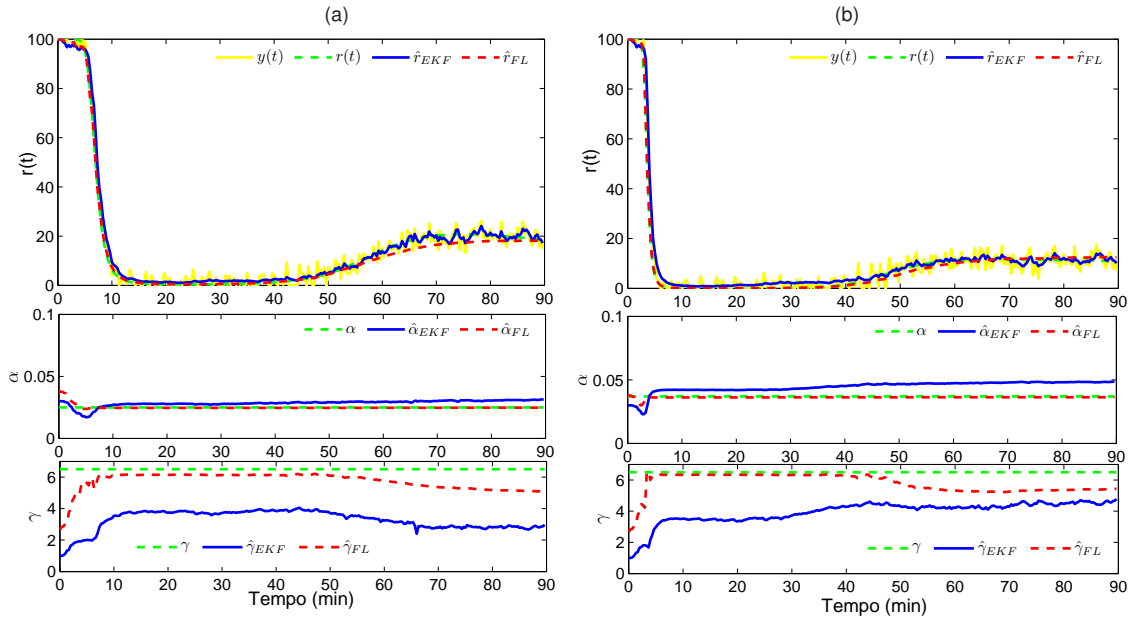


Figura 5.23: Comparação entre os resultados obtidos usando dois filtros, FL e EKF, em dois conjuntos do nível de NMB simulado. Simulação do caso G com os parâmetros $\alpha = 0.025$ (valor baixo) e $\gamma = 6.5$ (valor alto) representada em (a); e do caso H com os parâmetros $\alpha = 0.037$ (valor médio) e $\gamma = 6.5$ (valor alto) representado em (b).

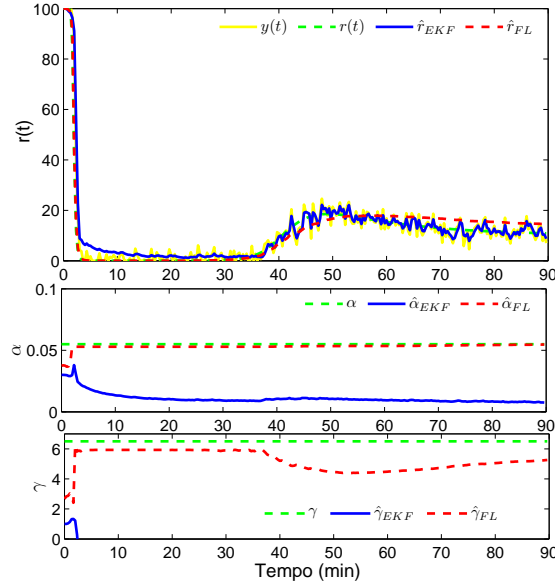


Figura 5.24: Comparação entre os resultados obtidos usando dois filtros, FL e EKF, ao nível de NMB simulado. Simulação do caso I com os parâmetros $\alpha = 0.055$ (valor alto) e $\gamma = 6.5$ (valor alto).

Com base nas representações gráficas presentes nas figuras 5.20 à 5.24, constata-se que:

- o filtro FL apresenta sempre melhores estimativas do que o filtro EKF, para ambos os parâmetros α e γ , e permite em simultâneo filtrar o sinal observado.
- existem três situações, figuras 5.21(a), 5.22(b) e 5.24, em que as estimativas obtidas com o filtro de Kalman estendido para os dois parâmetros α e γ afastam-se do seu valor e desde muito cedo revelam tendência para se anular. Estes três casos correspondem aos casos em que o parâmetro α assume o valor 0.055, valor este considerado alto.
- para valores do parâmetro γ alto mas valores não altos para o parâmetro α , figura 5.23, as estimativas do parâmetro γ obtidas pelo filtro EKF ficam muito afastadas do seu valor.

Em conclusão a performance do filtro proposto, FL, é superior à do filtro de Kalman estendido, EKF.

5.5.2 Casos reais

Estendendo a comparação entre as estimativas dos dois filtros aos casos reais é de referir que, para esta comparação, opta-se por usar o sinal filtrado — com um filtro mediana de 3

observações seguido de um filtro FIR de quinta ordem e frequência de corte de 0.15 Hertz — em vez do sinal observado no caso do filtro de Kalman estendido. Esta alteração deve-se ao facto da qualidade das estimativas dos parâmetros com base neste filtro, usando as observações, serem de qualidade inferior, e em alguns casos muito inferior, à qualidade obtida quando se usa o sinal do NMB filtrado e ao facto de este filtro ter sido calibrado só para estimar os parâmetros e não o estado.

Nas figuras 5.25 à 5.30 estão as estimativas para doze casos reais. Foram usados doze casos do conjunto \mathcal{RC}_{48} referido na secção 3.3.1 do capítulo 3. Este conjunto corresponde a pares de parâmetros cuja identificação foi considerada aceitável de acordo com os critérios estipulados. Estes valores dos parâmetros são aqui apresentados como referência para a ordem de gradeza dos mesmos, pois, eles próprios são estimas e não valores dos parâmetros. Estas estimativas estão assinaladas com o índice $_0$, pelo facto de terem sido as primeiras estimativas obtidas para estes parâmetros. Mais uma vez, no filtro FL considera-se o índice FL para identificar as estimativas dos estados e dos parâmetros, o índice EKF par identificar as estimativas obtidas com o filtro de Kalman estendido e no caso do painel superior de cada gráfico aparece o sinal estimado de NMB com o índice $Hipp$ para identificar como o sinal filtrado por um dos filtros implementados no sistema *Hippocrates*.

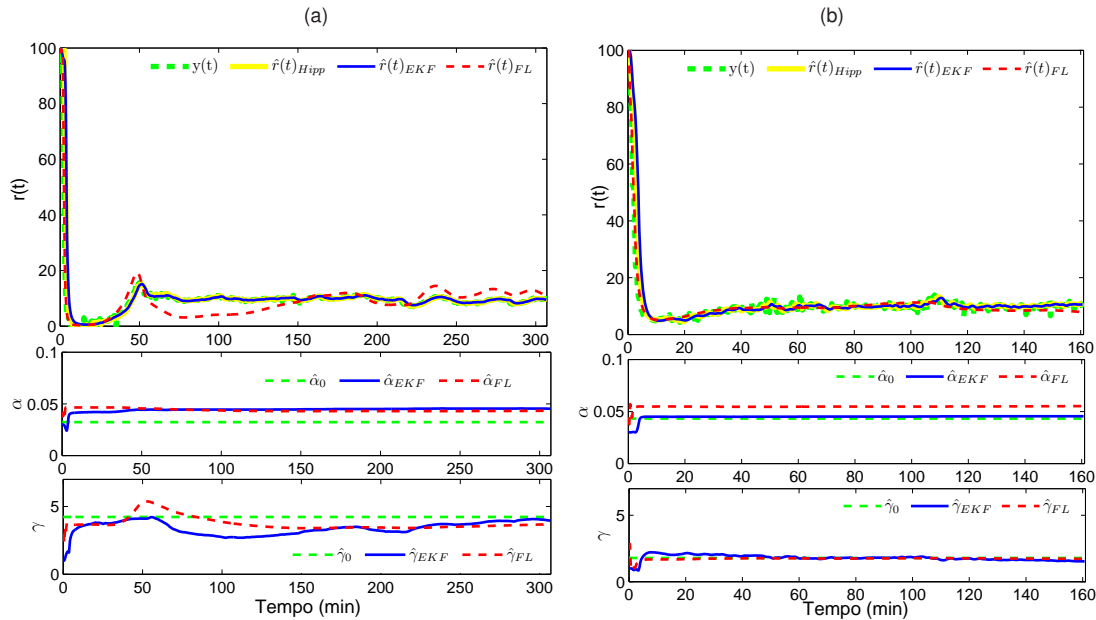


Figura 5.25: Resultados da aplicação do filtro em dois registos clínicos do bloqueio neuromuscular induzido por administração de *atracurium*, caso (1') em (a) e caso (2') em (b).

Da análise das representações gráficas presentes nas figuras 5.25 à 5.29 pode-se confirmar que, realmente, o filtro FL apresenta estimativas de qualidade muito semelhante à das

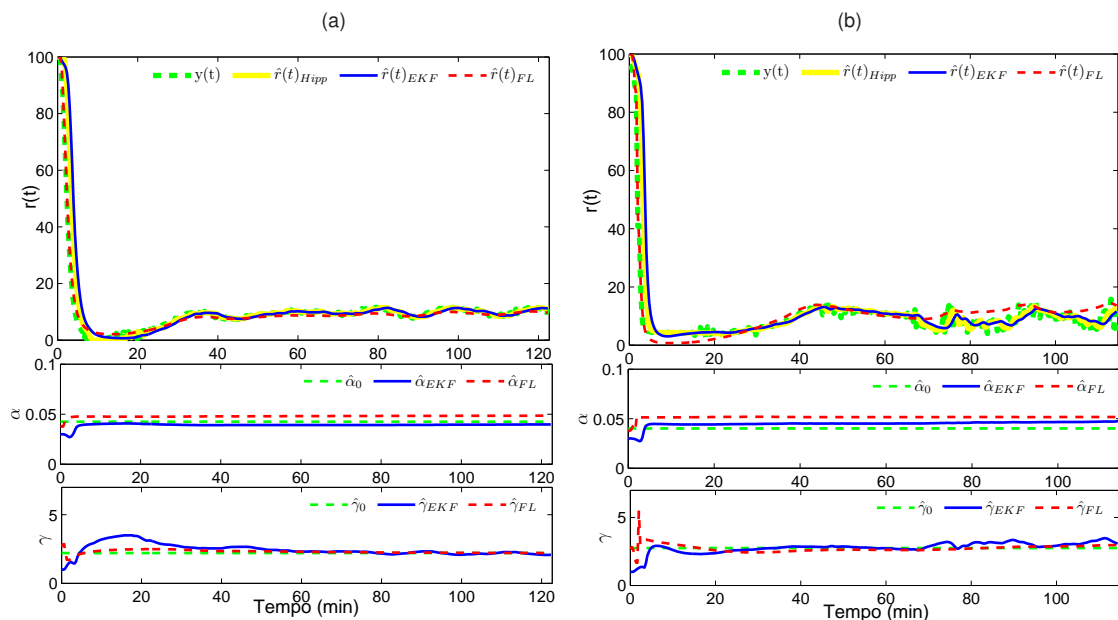


Figura 5.26: Resultados da aplicação do filtro em dois registos clínicos do bloqueio neuromuscular induzido por administração de *atracurium*, caso (3') em (a) e caso (4') em (b).

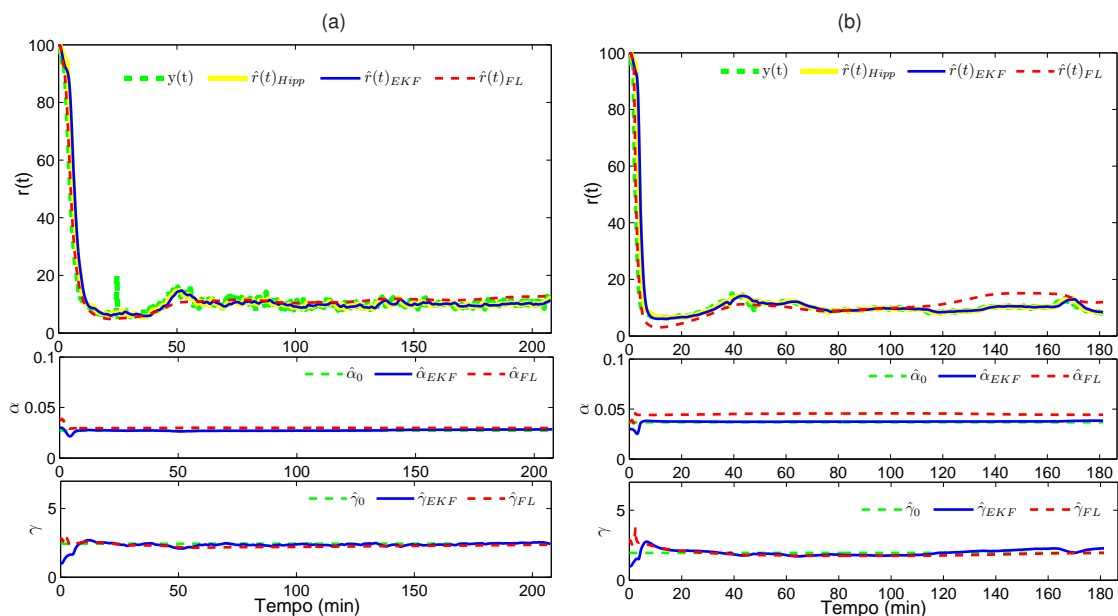


Figura 5.27: Resultados da aplicação do filtro em dois registos clínicos do bloqueio neuromuscular induzido por administração de *atracurium*, caso (5') em (a) e caso (6') em (b).

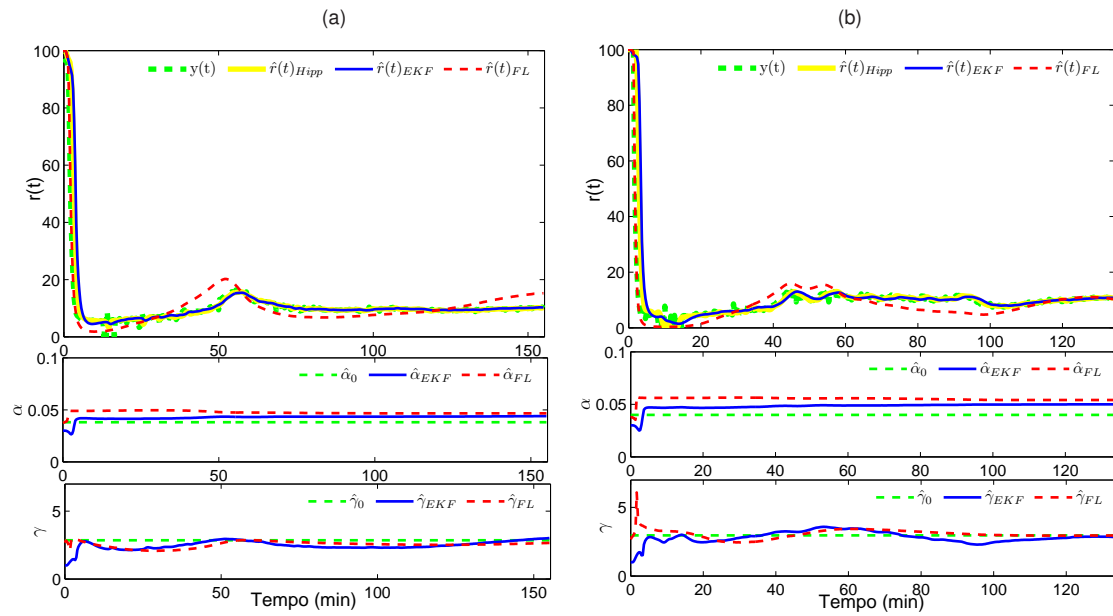


Figura 5.28: Resultados da aplicação do filtro em dois registos clínicos do bloqueio neuromuscular induzido por administração de *atracurium*, caso (7') em (a) e caso (8') em (b).

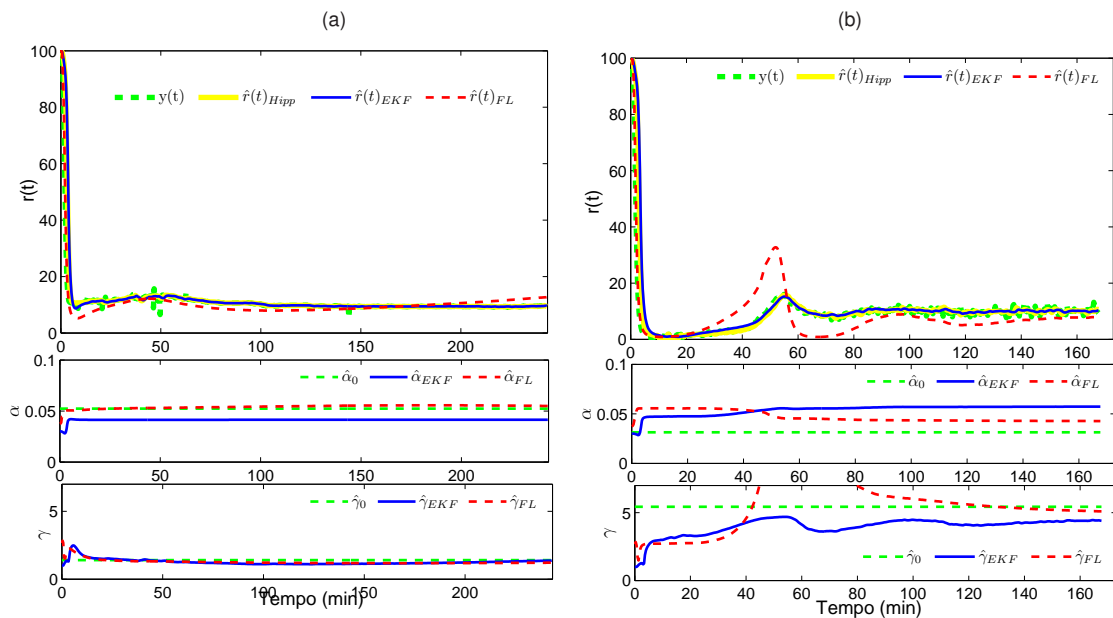


Figura 5.29: Resultados da aplicação do filtro em dois registos clínicos do bloqueio neuromuscular induzido por administração de *atracurium*, caso (9') em (a) e caso (10') em (b).

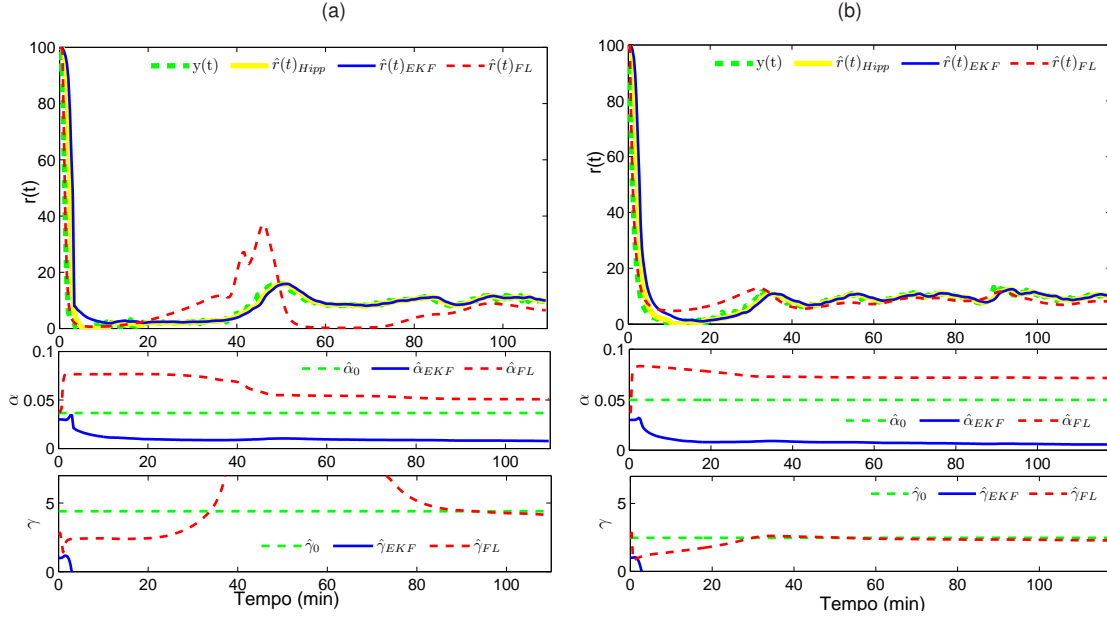


Figura 5.30: Resultados da aplicação do filtro em dois registos clínicos do bloqueio neuromuscular induzido por administração de *atracurium*, caso (11') em (a) e caso (12') em (b).

obtidas com o filtro de Kalman estendido, usando para este último filtro os estados filtrados, $\hat{r}(t)_{Hipp}$, como sinal observado. No entanto, com base nas representações gráficas presentes na figura 5.30, pode-se concluir que a performance do filtro FL é superior à do filtro de Kalman estendido, pois, existem situações em que as estimativas do filtro de Kalman estendido não convergem para os valores dos parâmetros, mas, as estimativas obtidas com o filtro FL convergem para ambos os parâmetros α e γ .

5.5.3 Comentários

O filtro de Kalman tem tido grande aplicabilidade em diversos problemas, nomeadamente, de controlo, uma vez que é um estimador linear recursivo de variância mínima para um estado que evolui no tempo a partir de observações relacionadas linearmente com esse estado. Para sistemas não lineares, o filtro de Kalman não é, a rigor, aplicável, pois, a hipótese de linearidade é importante para a dedução do filtro de Kalman como um filtro ótimo. O filtro de Kalman estendido procura transpor esta dificuldade utilizando uma linearização em torno da estimativa do estado (Söderström, 2002). Em geral, não se pode assegurar nem a estabilidade das estimativas obtidas com o filtro de Kalman estendido nem que é um filtro ótimo.

Esta aplicação ao nível de NMB veio pôr em evidência as limitações do filtro de Kalman

estendido e salientar as vantagens dos filtros direcionados para os problemas em estudo, como o que aqui foi proposto.

O filtro proposto com base na distribuição dos parâmetros apresenta a capacidade de, simultaneamente, estimar os estados e os parâmetros. Apresenta, ainda, uma rápida convergência para os valores dos parâmetros ou para valores próximos dos valores dos parâmetros. Quando comparados os resultados obtidos pelos dois filtros, o filtro FL suplanta claramente o filtro de Kalman estendido.

Atendendo a que o objetivo do filtro FL é para ser implementado no bloco operatório para funcionar em tempo real foi estimado o tempo que demora a obter as estimativas a cada nova observação. Constatou-se que, após a primeira observação em que o programa demora cerca de 32 segundos a fornecer as estimativas, o cálculo das estimativas para as observações seguintes demoram menos do que 1.5 segundos. Apesar de estes tempos dependerem da capacidade do computador, é de esperar que a ordem de grandeza dos mesmo seja inferior aos 20 segundos — que é o tempo entre observações consecutivas — permitindo que este filtro seja considerado um filtro viável para aplicar no sistema para o qual foi projetado.

5.6 Comentários finais

Este trabalho permite constatar que o efeito fisiológico induzido pela administração de *atracurium* tem densidade de probabilidade de transição diferente para diferentes distribuições do parâmetro. Além disso, a gama de valores para as variáveis de estado que podem ocorrer depende não só da distribuição do parâmetro, mas também do instante em consideração.

Neste problema, a fórmula de Trotter proporciona uma solução igual à solução formal para a probabilidade de transição dada pela solução da equação de Fokker-Planck para este sistema estocástico.

A evolução temporal da densidade de probabilidade de transição dos estados induzidos pela administração de um *bolus* de *atracúrio* de $500 \mu g \text{ kg}^{-1}$ (que corresponde ao processo habitual, no início de uma anestesia geral), dada pela solução da equação de Fokker-Planck está em conformidade com o esperado. Isto significa que, para a mesma dose de fármaco aplicada, diferentes pacientes têm diferentes estados que evoluem no tempo de forma diferente. No entanto, todos os estados irão convergir para zero, o que também é esperado, uma vez que, o fármaco será eliminado do corpo do paciente.

Este trabalho mostra, também, que a incerteza nos parâmetros tem um papel importante na incerteza dos estados, e é imediatamente após a administração do fármaco que ela é mais relevante.

Um filtro contínuo-discreto não linear que leva em consideração uma descrição probabilística da incerteza nos parâmetros do modelo é aqui apresentado. O algoritmo baseia-se na propagação da função densidade de probabilidade *a priori* do estado e sua correção, usando a lei de Bayes para obter a função densidade de probabilidade filtrada dos estados e parâmetros, dadas as observações em tempo discreto. Considerando que as condições de difusão no plano do modelo anulam-se, e que os parâmetros são constantes, pode-se obter a propagação das funções densidade de probabilidade através da equação de Liouville, em vez da equação de Fokker-Planck, implicando, assim, uma redução significativa da carga computacional.

O filtro foi aplicado para estudar a evolução do bloqueio neuromuscular de pacientes submetidos a anestesia geral. Verifica-se que a solução da equação de Liouville representa adequadamente a variabilidade observada nos dados clínicos. Uma comparação entre os resultados obtidos com este filtro FL e os obtidos com o filtro de Kalman estendido EKF foi levada a cabo com casos simulados e com casos reais. Dessa comparação ficou evidente a supremacia do filtro FL aqui proposto. As estimativas quer dos estados quer dos parâmetros obtidos com o filtro FL apresentam uma rápida convergência para os valores reais.

6. Considerações finais

Don't tell me how hard you work. Tell me how much you get done.

James J. Ling (1922-2004)

6.1 Conclusões

Neste trabalho apresentaram-se diferentes contribuições na área da matemática aplicada. Uma destas contribuições foi o desenvolvimento dos dois modelos estocásticos para o nível de bloqueio neuromuscular induzido pelos relaxantes musculares *atracúrio* e *rocuronium*. Estes modelos constituem uma ferramenta fiável, tanto para formação como para fins de simulação. Além disso, o acesso a uma ferramenta deste tipo permite o desenvolvimento, nomeadamente, de sistemas de controlo automático, juntamente com a estimativa do chamado perfil individualizado da dose de fármaco necessária para o paciente atingir um efeito predefinido. No contexto desta particular aplicação clínica, a disponibilidade dum modelo de simulação adequado é, também, vantajosa para permitir a comparação dos resultados entre os diferentes grupos de pesquisa (<http://www2.fc.up.pt/galeno/>). O processo seguido para a obtenção destes modelos populacionais é uma mais valia, pois, é aplicável a outros sistemas e a outras áreas permitindo, assim, a obtenção de modelos populacionais baseados em dados reais.

Outra das contribuições deste trabalho é o modelo de previsão da dose em estado estacionário a administrar aos pacientes por forma a que eles atinjam e mantenham o nível do relaxamento neuromuscular em 10%, usando como preditores variáveis obtidas com base nos primeiros 10 minutos da resposta do paciente a um *bolus* inicial de *atracurium*. Nesta modelação foi necessário analisar as séries temporais respeitantes aos registos das respostas dos pacientes à administração do *bolus* inicial, e extrair um conjunto de variáveis que capturassem as principais características de todas as séries e que, simultaneamente, permitisse a distinção entre elas, o que por si só constitui uma contribuição pois a metodologia adotada é

aplicável a outras séries com características semelhantes às analisadas.

Para o relaxamento neuromuscular induzido pela administração de *atracurium* foi proposto, ainda, um filtro contínuo-discreto, FL, com base em técnicas de *data assimilation*. Este filtro permitiu estimar com sucesso o valor das variáveis de estado e parâmetros do sistema, quer em simulações quer em casos reais, suplantando com sucesso o filtro de Kalman estendido. Com base nos tempos que o filtro FL demorou a estimar a cada nova observação pode considerar-se que este filtro é um filtro viável para aplicar no sistema para o qual foi projetado, auxiliando assim o clínico na sua tarefa. Outra contribuição deste trabalho consiste no método de propagar a função densidade de probabilidade do estado conhecendo a função densidade de probabilidade da incerteza dos parâmetros. É de notar que, o método pode ser aplicado a outros componentes da anestesia e para outros sistemas dinâmicos cujas equações de estado dependem de parâmetros incertos.

Para determinar a taxa de infusão do hipnótico *propofol* foi proposto um modelo linear multivariado com base nas características do paciente. Os resultados obtidos até agora podem ser considerados como um passo para a definição de um modelo simples para estimar a dosagem individualizada de *propofol* com base nos atributos dos pacientes. Podem ser destacadas várias vantagens inerentes à estrutura e às propriedades associadas a modelos lineares. Em primeiro lugar, permite facilmente a inclusão de outros parâmetros clínicos a fim de obter uma representação adequada das características individuais do paciente e do modo de pensar do clínico. Permite, também, a utilização direta de outras medidas de DoA, em vez da concentração de efeito pretendida, sempre que elas possam ser consideradas como função dessa concentração. Além disso, o modelo linear é especialmente adequado para ser utilizado num sistema em malha fechada para administração automática de *propofol* com base nesse modelo, uma vez que existe disponível uma grande variedade de algoritmos de controlo para os sistemas lineares com boas propriedades de estabilidade e robustez. Finalmente, o modelo linear é um modelo estatístico, permitindo assim outros procedimentos inferenciais, tais como a construção de intervalos de confiança e a realização de testes de hipóteses.

6.2 Trabalho futuro

No conjunto dos trabalhos desenvolvidos e apresentados nesta tese muitas foram as portas que ficaram abertas para futuras contribuições. Aqui ficam registadas algumas das ideias para trabalho futuro.

O modelo PL para administração do *propofol* foi usado com sucesso no bloco operatório

em dois pacientes submetidos a anestesia geral. Este modelo foi programado para administrar de forma automática o fármaco ao paciente mas o programa implementado na plataforma Galeno não foi adaptado para se obter a informação da seringa, *i.e.*, o software não recolhe informação do que se passa na seringa e, como tal, não compensa as diferenças entre a ordem emitida pelo computador e a taxa realmente administrada pela seringa. Esta é uma melhoria a incorporar no modelo por forma a poder administrar o fármaco mais adequadamente, pois, a obstrução de seringas ou a sua substituição são situações que ocorrem com alguma frequência durante as intervenções cirúrgicas. Será necessário, também, desenvolver uma extensão deste modelo, uma vez que, o modelo proposto para a taxa de infusão de *propofol* foi desenvolvido para intervenções clínicas com duração inferior a duas horas mas os procedimentos cirúrgicos com anestesia geral podem durar mais do que as duas horas. Ainda com base neste modelo, e com o objetivo de fechar o sistema, o próximo passo seria substituir a concentração pretendida por uma medida da profundidade de anestesia manifestada pelo paciente.

Uma extensão natural ao filtro FL é considerar a incerteza dos parâmetros variável no tempo. Uma possibilidade para modelar os parâmetros variantes no tempo é assumir um modelo com equação diferencial estocástica que corresponda à equação (5.8), com as equações de parâmetros impulsionado pelo ruído branco (com um abuso de linguagem), a criação do chamado termo de difusão. Neste caso, a função densidade de probabilidade do estado aumentado verifica a equação de Fokker-Planck, em vez da equação de Liouville. Embora, em geral, a equação de Fokker-Planck não possa ser resolvida de forma exata, é possível usar a chamada fórmula de Trotter (Lemos e Moura, 2004; Trotter, 1959) e estender a equação (5.15) afim de se obter uma aproximação de primeira ordem, válida para pequenas variações no tempo.

Referências bibliográficas

- A. Absalom e M. Struys. *Overview of Target Controlled Infusions and Total Intravenous Anesthesia*. Academia Press, Gent, 2007. xv, 3, 6, 71, 86, 87, 88
- K. Aho. *asbio: A collection of statistical tools for biologists*, 2010. R package version 0.3-28. 32
- J. Almeida, M.M. Silva, T. Mendonça, e P. Rocha. A compartmental model-based control strategy for neuromuscular blockade level. Em: *MTNS 2004, 18th IFAC World Congress*, Milano-Italy, 2011. 118
- H. Alonso, T. Mendonça, e P. Rocha. A hybrid method for parameter estimation and its application to biomedical systems. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **89**: 112–122, 2008. xxii, 33
- L. Arnold. *Stochastic Differential Equations: Theory and Applications*. John Wiley & Sons, New York, 1974. 95
- J. Bailey e W. Haddad. Drug dosing in clinical pharmacology: paradigms, benefits, and challenges. *IEEE Control Syst. Mag.*, **25** (2):35–51, 2005. 3
- B. Balaji. Feynman path integrals and continuous-discrete filtering – the additive noise case. Technical memorandum, Defense Research and Development Canada, 2009a. 96
- B. Balaji. Continuous-discrete path integral filtering. *Entropy*, **11**: 402–430, 2009b. 96
- B. Balaji e M. McDonald. Continuous-discrete filtering using the dirac-feynman algorithm. Em: *Proc. IEEE Radar Conf., RADAR 2008*, 1–6, 2008. 96
- K. G. Beauchamp. *Walsh Functions and their applications*. Academic Press, 1975. 149
- C. Braumann. *Introdução às Equações Diferenciais Estocásticas e Aplicações*. Edições SPE, 2005. 95

- L. Breiman, J. Friedman, R. Olshen, e C. Stone. *Classification and Regression Trees*. Wadsworth and Brooks, Monterey, CA, 1984. 53
- R. Cammack. Timeline of some significant events in the evolution/history of anaesthesia, 2013. URL <http://www.asa.org.au/static/e/k/60430f94dd5beac86824f3095987fbc5.pdf>. [Acedido em Maio 2013]. 2
- E. R. Carson, R. Hovorka, A. V. Roudsari, e R. Summers. Modelling and decision support in physiology and medicine: a methodological framework with illustration. *Mathematical and Computer Modelling of Dynamical Systems: Methods, Tools and Applications in Engineering and Related Sciences*, **4** (1):73–99, 1998. 21
- R. A. Cooper, V. R. Maddineni, R. K. Mirakhur, J. M. H. Wierda, M. Brady, e K. T. J. Fitzpatrick. Time course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide (org 9426) during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *British Journal of Anaesthesia*, **71**: 222–226, 1993. 146, 148
- C. Couto e W. Meurs. Improved model for neuromuscular blockade and reversal. Em: *Proceedings of the 7 th Portuguese Conference on Biomedical Engineering*, Lisboa, Portugal, 2003. 23
- D. Delmail. *mvstf: Shapiro-Francia Multivariate Normality Test*, 2009. R package version 1.0. 32
- Drugs.com. Atracurium besylate injection, 2012. URL <http://www.drugs.com/pro/atracurium-besylate-injection.html>. [Acedido em Janeiro 2013]. 61
- L. T. D. Duarte e R. A. Saraiva. Quando o Índice bispectral (BIS) pode fornecer valores espúrios. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, **59** (1):99–109, 2009. 7
- P. Dutta, A. Halder, e R. Bhattacharya. Nonlinear estimation with perron-frobenius operator and karhunen-loève expansion. *Automatica*, 2013. 107
- E. G. Estrada e J. A. V. Alva. *mvShapiroTest: Generalized Shapiro-Wilk test for multivariate normality*, 2009. R package version 0.0.1. 32
- B. Everitt. *An R and S-plus companion to multivariate analysis*. Springer, 2005. 32
- L. Fahrmeir e G. Tutz. *Multivariate Statistical Modelling Based on Generalized Linear Models*. Springer, 2001. 75

- C. Fall, E. Marland, J. Wagner, e J. Tyson (eds.). *Computational Biology*. Springer, New York, 2002. 96
- J. Fechner, S. Albrecht, H. Ihmsen, R. Knoll, H. Schwilden, e J. Schuttler. Predictability and precision of 'target-controlled infusion' (TCI) of propofol with the 'Disoprifusor TCI' system. *Anaesthesist*, **47** (8):663–668, 1998. 6
- J. Fox. Robust regression. An r and s-PLUS companion to applied regression. URL <http://cran.r-project.org/S>. 50
- J. Fox. *Applied Regression Analysis, Linear Models, and Related Methods*. Sage Publications, 1997. 50
- A. Gelman, F. Bois, e J. Jiang. Physiological pharmacokinetic analysis using population modeling and informative prior distributions. *Journal of the American Statistical Association, Applications and Case Studies.*, **91** (436):1400–1412, 1996. 4
- T. J. Gilhuly, G. A. Dumont, e B. A. MacLeod. Modelling for computer controlled neuromuscular blockade. Em: *Proceedings of the 2005 IEEE, Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*, 26–29, Shanghai, China, Setembro 2005. 23
- J. B. Glen. The development of 'diprifusor': a TCI system for propofol. *Anaesthesia*, **53** (Suppl 1):13–21, 1998. 6
- K. M. Goldberg e B. Igelwicz. Bivariate extensions of the boxplot. *Technometrics*, **34**: 307–320, 1992. 32
- J. M. Gray e G.N. Kenny. Development of the technology for 'diprifusor' TCI systems. *Anaesthesia*, **53** (Suppl 1):22–27, 1998. 6
- G. Greene. *Econometric Analysis*. Prentice-Hall Inc., Upper Saddle River, New Jersey, 2003. 49, 50
- P. Grindrod. *The Theory and Applications of Reaction-Diffusion Equations: Patterns and Waves*. Clarendon Press, Oxford, 1996. 96
- T. H. Hallynck, H. H. Soep, J. A. Thomis, J. Boelaert, R. Daneels, e L. Dettli. Should clearance be normalised to body surface or to lean body mass? *Br J Clin Pharmacol.*, **11** (5):523–26, 1981. 19
- D. M. Hamby. A review of techniques for parameter sensitivity analysis of environmental models. *Environmental Monitoring and Assessment*, **32**: 135–154, 1994. 77, 151, 152

- H. F. Harmuth. *Transmission of Information by Orthogonal Function*. Springer-Verlag, 1977. 149
- T. Hastie, R. Tibshirani, e J. Friedman. *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference and Prediction*. Springer, New York, 2001. 55
- R. Hirts. From out of the primordial soup: A brief history of anaesthesia. *Internet Journal of Anesthesiology*, **10** (1), 2005. doi: 10.5580/be1. 2
- P. J. Huber. Robust estimation of a location parameter. *Ann. Math. Statist.*, **35**: 73–101, 1964. 50
- S. Jarek. Shapiro-wilk multivariate normality test. package *mvnrmtest*, 2009. 32
- A. H. Jazwinski. Filtering for nonlinear dynamical systems. *IEEE Trans. Autom. Control*, **11**: 765–766, 1966. 106
- A. H. Jazwinski. *Stochastic processes and filtering theory*. New York and London, 1970. 96, 98, 106
- J. B. Jørgensen. A critical discussion of the continuous-discrete extended kalman filter. Em: *European Congress of Chemical Engineering - 6*, Copenhagen, Setembro 2007. 106
- A. Kankainen, S. Taskinen, e H. Oja. Tests of multinormality based on location vectors and scatter matrices. *Statistical Methods and Applications*, **16**: 357–379, 2007. 32
- F. C. Klebaner. *Introduction to Stochastic Calculus With Applications*. Imperial College Press, London, 2005. 95
- R. Koenker e G. Bassett. Regression quantiles. *Econometrica*, **46** (1):33–50, 1978. 50
- R. Kohn. On the spectral decomposition of stationary time series using walsh functions. *Advances in Applied Probability*, **12**: 183–199, 1980. 149
- S. B. Kotsiantis. Supervised machine learning: A review of classification techniques. *Informatica*, **31** (3):249–268, 2007. 54, 55
- P. Lago, T. Mendonça, e L. Gonçalves. On-line autocalibration of a PID controller of neuromuscular blockade. Em: *IEEE Int. Conference on Control Applications, CCA98*, 363–367, Trieste, Itália, 1998. 13, 23, 33, 36, 145

- P. Lago, T. Mendonça, e H. Azevedo. Comparison of on-line autocalibration techniques of a controller of neuromuscular blockade. Em: *4th Symposium of the International Federation of Automatic Control on Modelling and Control of Biomedical Systems, IFAC Modeling and Control in Biomedical Systems*, 263–268, Karlsburg-Greifswald, Alemanha, 2000. 36
- J. Laurin, F. Donati, F. Nekka, e F. Varin. Peripheral link model as an alternative for pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of drugs having a very short elimination half-life. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, **28** (1):7–25, 2001. 23
- A. M. Law e W. D. Kelton. *Simulation Modeling and Analysis*. McGraw-Hill, New York, 2000. 22
- A. M. Law e M. G. McComas. How to build valid and credible simulation models. Em: *Proceedings of the 2001 Winter Simulation Conference*, 22–29, 2001. 4
- J. M. Lemos e J. M. F. Moura. Time sampling of diffusion systems using semigroup decomposition methods. Em: *MTNS 2004, 16th Int. Symp. on Mathematical Theory of Networks and Systems*, Leuven, Belgica, 2004. 96, 133
- J. M. Lemos, C. Rocha, T. Mendonça, and M. E. Silva. A Nonlinear Continuous-Discrete Filter with Model Parameter Uncertainty and Application to Anesthesia. Em *52nd IEEE Conference on Decision and Control (CDC2013)*, IEEE editores, Florence, Itália, Dezembro 2013. 93
- K. Leslie, O. Clavisi, e J. Hargrove. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), 2008. doi: 10.1002/14651858.CD006059.pub2. 7
- F. L. Lewis, L. Xie, e D. Poppa. *Optimal and Robust Estimation, 2nd ed.* CRC Press, 2008. 106
- E. Limpert, W. A. Stahel, e M. ABBT. Log-normal distributions across the sciences: keys and clues. *Bioscience*, **51** (5):341–352, 2001. 26
- S. V. Lototsky. Recursive nonlinear filter for a continuous discrete-time model: separation of parameters and observations. *IEEE Trans. Autom. Control*, **43** (8):1154–1158, 1998.
- L. Marsch, S. C. Steiner, E. Bucher, H. Pargger, M. Schumann, T. Aebi, P. R. Hunziker, e M. Siegemund. Succinylcholine versus rocuronium for rapid sequence intubation in intensive care: a prospective, randomized controlled trial. *Critical Care*, **15** (R199):41–48, 2011. 22

- T. Mazzoni. Fast continuous-discrete DAF-filters. *J. Time Ser. Anal.*, **33**: 193–210, 2012. 96
- A. C. McBride. *Semigroups of linear operators: An introduction*. Longman Scientific & Technical, London, 1987. 153, 157, 158
- E. P. McCoy, R. K. Mirakhur, V. R. Maddineni, J. M. H. Wierda, e J. H. Proost. Pharmacokinetics of rocuronium after bolus and continuous infusion during halothane anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, **76**: 29–33, 1996. 146
- A. McNeil, R. Frey, e P. Embrechts. *Quantitative Risk Management: Concepts, Techniques and Tools*. Princeton:Princeton University Press, 2005. 32
- A. McNeil e S. Ulman. *QRMLib: Provides R-language code to examine Quantitative Risk Management concepts*, 2011. R package version 1.4.5.1. 32
- C. J. Mecklin e D. J. Mundfrom. An appraisal and bibliography of tests for multivariate normality. *International Statistical Review*, **72** (1):123–138, 2004. 31
- T. Mendonça e P. Lago. PID control strategies for the automatic control of neuromuscular blockade. *Control Eng Pract*, **6** (10):1225–1231, 1998. 36
- T. Mendonça, H. Magalhães, P. Lago, e S. Esteves. Hipocrates: a robust system for the control of neuromuscular blockade. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, **18** (4): 265–273, 2004. xviii, 5, 7, 13, 56, 117, 145
- C. F. Minto, T. W. Schnider, e S. L. Shafer. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: li. model application. *Anesthesiology*, **86**: 24–33, 1997. 16
- C. D. Montgomery. *Design and analysis of experiments*. Wiley, 1997. 26, 151
- P. A. Morettin. Walsh spectral analysis. *SIAM Review*, **23**: 279–291, 1981. 149
- A. Mukherjee e J. C. Strikwerda. Analysis of dynamic congestion control protocols $\tilde{I}_\zeta^{\frac{1}{2}}$ a fokker-planck approximation. Em: *Proc. ACM Sigcomm*, 159–169, Zurich, Suíça, 1991. 96
- J. A. Nelder e R. W. M. Wedderburn. Generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)*, **135** (3):370–384, 1972. 48
- K. Nordhausen, H. Oja, e D. E. Tyler. Tools for exploring multivariate data: The package ICS. *J Stat Softw.*, **28** (6):1–31, 2008. 32

- K. Ohsumi e T. Ohtsuka. Nonlinear receding horizon control of probability density functions. Em: *Prep. 8th IFAC Symp. on Nonlinear Control Systems, NOLCOS 2010*, 735–740, Univ. Bologna, Itália, 2010. 93
- S. Passot, F. Servin, R. Allary, J. Pascal, JM Prades, C. Auboyer, e S. Molliex. Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesthesia & Analgesia*, **94** (5):1212–1216, 2002. 6
- B. Plaud, J. Proost, J. M. Wierda, J. Barre, B. Debaene, e C. Meistelman. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium at the vocal cords and the adductor pollicis in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **58** (2):185–191, 1995. 146, 147, 148
- M. L. Rizzo e G. J. Szekely. *energy: E-statistics (energy statistics)*, 2011. R package version 1.3-0. 32
- A. Robinson e P. Lermusiaux. Overview of data assimilation. harvard reports in physical /interdisciplinary. Ocean Science 62, Harvard, 2000.
- G. S. Robinson. Logical convolution and discrete walsh and fourier power spectra. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, **AU** (20):271–280, 1972. 149
- C. Rocha, T. Mendonça, and M. E. Silva. Online individualized dose estimation. Em *Proceedings of the 6th IEEE International Symposium on Intelligent Signal Processing (WISP2009)*, 26–28, Budapest, Hungria, Agosto 2009. 56, 145
- C. Rocha, M. Oliveira, T. Mendonça, and M. E. Silva. A linear model for estimating propofol individualized dosage. Em *8th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems (2012)* **8**: 337–342, IFAC-PapersOnline, Elsevier, Agosto 2012. doi: 10.3182/20120829-3-HU-2029.00043. 47, 71
- C. Rocha, T. Mendonça, and M. E. Silva. On-line *atracurium* dose prediction: a nonparametric approach. *Submetido*, 2013a. 47, 56
- C. Rocha, T. Mendonça, and M. E. Silva. Modelling neuromuscular blockade: a stochastic approach based on clinical data. *Mathematical and Computer Modelling of Dynamical Systems*, **19**(06):540–556, 2013b. doi: 10.1080/13873954.2013.801865. URL <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13873954.2013.801865>. 22, 57, 67, 112

- C. Rocha, T. Mendonça, and M. E. Silva. Individualizing propofol dosage: a multivariate linear model approach. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 1–12, 2013c. ISSN 1387-1307. doi: 10.1007/s10877-013-9510-1. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s10877-013-9510-1>. 47, 71
- C. Rocha, M. M. Silva, T. Mendonça, and M. E. Silva. Population model for the effect of the muscle relaxant rocuronium in the neuromuscular blockade. *Em preparação*, 2013d. 22
- C. Rocha, J. M. Lemos, T. F. Mendonça, and M. E. Silva. Probabilistic description of model set response in neuromuscular blockade. *Advances in Intelligent Systems and Computing*, Springer International Publishing, **240**: 405–414, 2014. ISBN 978-3-319-01856-0. doi: 10.1007/978-3-319-01857-7_39. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-01857-7_39. 93
- P. Royston. An extension on shapiro and wilk's w test for normality to large samples. *Applied Statistics*, **31**: 115–124, 1981. 32
- T. W. Schnider, C. F. Minto, S. L. Schafer, P. L. Gambus, C. Andersen, D. B. Goodale, e E. J. Youngs. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*, **90**: 1502–1516, 1999. 16
- G. Segre. Kinetics of interaction between drugs and biological systems. *Farmaco Sci.*, **23** (10):907–918, 1968. 3
- M. E. Silva, T. Mendonça, e H. Magalhães. On-line controller autocalibration based on parameter predictors: a case study. *Advances in Simulation, Systems Theory and Systems Engineering*, 261–266, 2002. 56
- M. E. Silva, T. Mendonça, I. Silva, e H. Magalhães. Statistical analysis of neuromuscular blockade response: contributions to an automatic controller calibration. *Computational Statistics & Data Analysis*, **49** (3):955–968, 2005. 56
- M. M. Silva. Prediction error identification of minimally parameterized wiener models in anesthesia. Em: *Proc. 18th IFAC World Congress*, 5615–5620, Agosto 28-Setembro 2 2011. xii, 27, 38
- M. M. Silva, T. Wigren, e T. Mendonça. Nonlinear identification of a minimal neuromuscular blockade model in anesthesia. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, **20** (1): 181–188, 2012. 23, 24, 112

- M. M. Silva, J. M. Lemos, A. Coito, B. A. Costa, T. Wigren, e T. Mendonça. Local identifiability and sensitivity analysis of neuromuscular blockade and depth of hypnosis models. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, (aceite para publicação), 2013. 23
- H. Singer. Nonlinear continuous-discrete filtering using kernel density estimates and functional densities. *J. of Mathematical Sociology*, **27**: 1–28, 2003. 96
- M. Slavov, M. Khalil, J.C. Merle, M. M. Agostini, R. Ruggier, e P. Duvaldestin. Comparison of duration of neuromuscular blocking effect of atracurium and vecuronium in young and elderly patients. *British Journal of Anaesthesia*, **74**: 709–711, 1995. 56
- T. Söderström. *Discrete-Time Stochastic Systems - Estimativa e Controle*. Second edition, Springer-Verlag, Londres, Reino Unido, 2002. 127
- D. S. Stoffer. Walsh-fourier analysis of discrete-valued time series. *Journal of the Time Series Analysis*, **8**: 449–467, 1987. 149
- D. S. Stoffer. Walsh- fourier analysis and its statistical applications. *Journal American Statistical Association*, **86**: 461–479, 1991. 149
- M. Struys, L. Versichelen, O. Thas, L. Herregods, e G. Rolly. Comparison of computer-controlled administration of propofol with two manually controlled infusion techniques. *Anaesthesia*, **52** (1):41–50, 1997. ISSN 1365-2044. doi: 10.1111/j.1365-2044.1997.002-az001.x. 6
- C. A. Sugar e G. M. James. Finding the number of clusters in a data set: An information theoretic approach. *Journal of the American Statistical Association*, **98**: 750–763, 2003. 62, 150
- C. F. Swinhoe, J. E. Peacock, J. B. Glen, e C. S. Reilly. Evaluation of the predictive performance of a 'diprifusor' TCI system. *Anaesthesia*, **53**: 61–67, 1998. ISSN 1365-2044. doi: 10.1111/j.1365-2044.1998.53s104.x. 6
- G. J. Szekely e M. L. Rizzo. A new test for multivariate normality. *Journal of Multivariate Analysis*, **93** (1):58–80, 2005. 32
- L. Tang, S. Li, S. Huang, H. Ma, e Z. Wang. Desaturation following rapid sequence induction using succinylcholine vs. rocuronium in overweight patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, **55**: 203–208, 2011. 22
- Jr. H. C. Thode. *Testing for normality*. Marcel Dekker, New York, 2002. 32

- H. F. Trotter. On the product of semigroups of operators. *Proc. American Mathematical Society*, **10** (4):545–551, 1959. 96, 133
- J. Urizar, V. Soto, F. Murrieta, e G. Hernández. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling: Why? *Archives of Medical Research*, **31** (6):539 – 545, 2000. ISSN 0188-4409. doi: 10.1016/S0188-4409(00)00242-3. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0188440900002423>. 23
- J. A. Villasenor-Alva e E. Gonzales-Estrada. A generalization of shapiro-wilk's test for multivariate normality. *Communications in Statistics: Theory and Methods*, **38** (11):1970–1883, 2009. 32
- S. Ward, A. Neil, B. Weatherley, e M. Corall. Pharmacokinetics of atracurium besylate in healthy patients (after a single i.v. bolus dose. *British Journal of Anaesthesia*, **55**: 113–116, 1983. 145
- B. Weatherley, S. Williams, e S. Neill. Pharmacokinetics, pharmacodynamics e dose-response relationships of atracurium administered i.v. *British Journal of Anaesthesia*, **55**: 39–45, 1983. 145
- J. M. Wierda, U. W. Kleef, L. M. Lambalk, W. D. Kloppenburg, e S. Agoston. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of org 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. *Canadian Journal of Anaesthesia*, **38** (4):430–435, 1991. 146, 148
- J. M. Wooldridge. *Econometric Analysis of Cross Section and Panel Data*. MIT Press, Cambridge, 2002. 51, 75
- J. M. Wooldridge. *Introductory Econometrics, A Modern Approach, 2nd ed.* South-Western College Publishing, 2003. 52, 53
- S. Zani, M. Riani, e A. Corbellini. Robust bivariate boxplots and multiple outlier detection. *Computational Statistics & Data Analysis*, **28**: 257–270, 1998. 31
- C. L. Zhang e F. A. Popp. Log-normal distribution of physiological parameters and the coherence of biological system. *Medical Hypotheses*, **43** (1):11–16, 1994. 26

A. Modelos NMB compartimentais

Modelos para o *atracurium*

A resposta dinâmica do bloqueio neuromuscular, NMB, para vários relaxantes neuromusculares pode ser modelada por uma estrutura de Wiener: uma parte linear dinâmica seguida de uma parte não linear estática. Para o caso do relaxante neuromuscular *atracurium* esse modelo pode ser representado pelo diagrama de blocos da figura A 1.

A parte farmacocinética, PK, (Bloco 1 da figura A 1) é linear e relaciona a taxa da infusão $u(t)$ [$\mu g\ kg^{-1}\ min^{-1}$] com a concentração plasmática $C_p(t)$ [$\mu g\ ml^{-1}$], onde os parâmetros $\Theta_{PK} = \{a_i [kg\ ml^{-1}], \lambda_i [min^{-1}]\}_{i=1,2}$ dependem do paciente. A parte farmacodinâmica, PD, tem dois blocos lineares (Blocos 2 e 3 da figura A 1) que relacionam a $C_p(t)$ com a concentração de efeito $C_e(t)$ [$\mu g\ ml^{-1}$] e um bloco não linear (Bloco 4 da figura A 1) que relaciona a $C_e(t)$ com o nível de NMB $r(t)$ [%] modelada pela equação de Hill, onde os parâmetros $\Theta_{PD} = \{\lambda [min^{-1}], C_{50} [\mu g\ ml^{-1}], \gamma$ (adimensional), $\tau [min^{-1}]\}$ também dependem do paciente.

Para este fármaco existe também um modelo populacional, \mathcal{M} , proposto por Lago et al. (1998) para estudos de simulação que tem por base os trabalhos publicados em Ward et al. (1983) e Weatherley et al. (1983) e em dados recolhidos no bloco operatório. Uma base de dados artificial foi gerada por este modelo para o bloqueio neuromuscular e usada em diversos estudos. No entanto, um trabalho desenvolvido e publicado em Rocha et al. (2009) revelou que as características destes dados diferiam das dos dados recentemente recolhidos

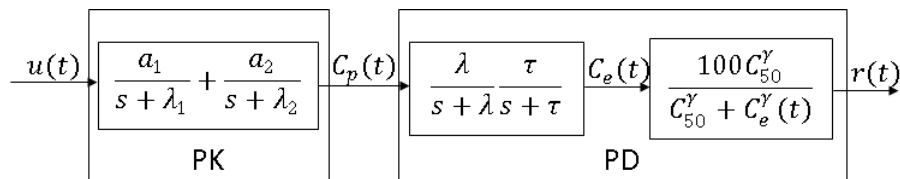


Figura A 1: Diagrama de blocos do modelo do bloqueio neuromuscular induzido pelo *atracurium* (Mendonça et al., 2004).

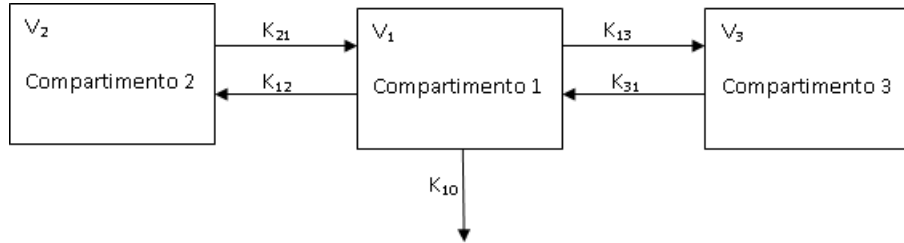


Figura A 2: Representação esquemática do modelo tri-compartimental.

no bloco operatório.

Modelos para o *rocuronium*

Nos modelos PK/PD publicados são considerados dois tipos de modelos compartimentais na obtenção desses modelos, o bi e o tri-compartimental, mas Cooper et al. (1993); Wierda et al. (1991) baseado na qualidade do ajuste consideram o modelo tri-compartimental o mais adequado para descrever a cinética do *rocuronium*. Este modelo compartimental encontra-se representado na figura A 2 onde V_i , $i = 1, 2, 3$, é o volume de cada compartimento, k_{ij} , é a taxa de distribuição do fármaco do compartimento i para o compartimento j , sendo o exterior representado por 0. Estes parâmetros designam-se por micro-parâmetros do sistema.

Uma representação equivalente para este sistema dinâmico é o sistema de equações diferenciais

$$\begin{cases} \dot{Q}_3(t) = -k_{31}Q_3(t) + k_{13}Q_1(t) \\ \dot{Q}_2(t) = -k_{21}Q_2(t) + k_{12}Q_1(t) \\ \dot{Q}_1(t) = -(k_{10} + k_{13} + k_{12})Q_1(t) + k_{21}Q_2(t) + k_{31}Q_3(t) \end{cases}, \quad (\text{A } 1)$$

onde Q_i é a quantidade de fármaco no compartimento i e o ponto representa a derivada em ordem ao tempo.

Para o sistema dinâmico associado ao fármaco *rocuronium* encontram-se quatro artigos, Cooper et al. (1993); McCoy et al. (1996); Wierda et al. (1991) e Plaud et al. (1995), onde estão publicadas as médias e os desvios padrões das variáveis PK/PD. Dois desses artigos publicaram estimativas dos micro-parâmetros do sistema, V_1 , k_{12} , k_{13} , k_{10} , k_{21} e k_{31} cujos valores se encontram registadas na tabela A 1.

¹Wierda et al. (1991)

²Cooper et al. (1993)

Tabela A 1: Valores médios e desvios padrões (entre parênteses) dos micro-parâmetros publicados para o fármaco *rocuronium*.

Micro-parâmetro	Unidades	Modelo I ¹	Modelo II ²
k_{12}	min^{-1}	0.21	0.259 (0.155)
k_{13}	min^{-1}	0.028	0.060 (0.056)
k_{21}	min^{-1}	0.13	0.163 (0.069)
k_{31}	min^{-1}	0.01	0.012 (0.005)
k_{10}	min^{-1}	0.1	0.119 (0.064)
V_1	$L.kg^{-1}$	0.044	0.0385 (0.0211)
número de pacientes		10	8
<i>bolus</i>	$\mu g.kg^{-1}$	1000	600

Os dois conjuntos de micro-parâmetros foram estimados com base em amostras de sangue, recolhidas em diferentes instantes, de oito e dez pacientes aos quais foi administrado, respetivamente, um *bolus* de 600 e 1000 $\mu g.kg^{-1}$. Quanto aos parâmetros da relação PK-PD no adutor do polegar, que se encontra representada pelo sistema (A 2), k_{e0} , EC_{50} e γ só existe uma publicação.

$$\begin{cases} \dot{C}_e(t) = \frac{k_{e0}Q_1}{V_1} - k_{e0}C_e(t) \\ r(t) = \frac{100}{1+(C_e(t)/EC_{50})^\gamma} \end{cases}, \quad (\text{A } 2)$$

onde C_e é a concentração de efeito do *rocuronium*, k_{e0} é a taxa de transporte entre o plasma e o compartimento de efeito, EC_{50} é a concentração que produz um bloqueio de 50% e γ é o coeficiente sigmoidal da equação de Hill. Os valores publicados para estes parâmetros encontram-se registados na tabela A 2.

Tabela A 2: Valores médios \pm desvios padrões dos parâmetros do efeito publicados para o fármaco *rocuronium*.

Parâmetros	Unidades	Modelos ³ I, II
k_{e0}	min^{-1}	0.168 ± 0.063
EC_{50}	$\mu g.L^{-1}$	823 ± 157
γ		4.79 ± 1.70
número de pacientes		8
<i>bolus</i>	$\mu g.kg^{-1}$	500

É importante salientar que a dimensão das amostras que conduziram às estimativas de qualquer um dos conjuntos de parâmetros é reduzida e que, para além disso, as estimativas que temos dos parâmetros são médias de estimativas individuais ou estimativas baseadas na média de outros parâmetros. Como se compreende, com base nesta informação só se

³Plaud et al. (1995)

consegue obter dois modelos PK/PD. O Modelo I que considera os micro-parâmetros de Wierda et al. (1991) e o Modelo II que considera os micro-parâmetros de Cooper et al. (1993), no entanto, em ambos os modelos temos de considerar os mesmos parâmetros da relação PK-PD no adutor do polegar (Plaud et al., 1995).

B. Métodos auxiliares de análise

Neste apêndice descrevem-se três métodos que auxiliam na realização do trabalho descrito nesta tese. O primeiro método, análise de Walsh-Fourier, é um método associado a séries temporais e semelhante à análise espectral de Fourier. Este método é usado para identificar mudanças na tendência das séries. O segundo método, método *Jump*, é um método relativamente recente que tem por finalidade identificar, caso seja possível, o número de classes presentes num conjunto de dados. Finalmente, o terceiro método, análise de sensibilidade, é usado para quantificar o modo como as variáveis/fatores afetam a variável dependente.

Análise de Walsh-Fourier

A análise de Walsh-Fourier é baseada nas funções de Walsh (Beauchamp, 1975; Harmuth, 1977; Kohn, 1980) que formam um conjunto completo, ordenado e ortonormal de ondas retangulares que tomam os valores -1 e 1. Em geral, é usada a ordem ou sequência de Walsh, que é comparável à ordem das frequências das funções trigonométricas. A sequência ou funções de Walsh ordenadas são designadas por $W(n, t)$, com $t \in [0, 1[$ e $n = 1, 2, \dots$. O argumento n é designado por *sequência* e representa o número de trocas de sinal (passagens por zero) por unidade de tempo. Harmuth (1977) define o termo sequência (daqui em diante designado por *H-sequency*) como metade do número médio de passagens por zero, ou mudanças de sinal, que ocorrem na função por unidade de tempo, e define o período médio de oscilação (inverso multiplicativo de *H-sequency*) como o dobro do tempo média entre mudanças de sinal.

Considerem-se N observações de um processo estocástico $\{X(n)\}$ representadas por $x(0), \dots, x(N-1)$. Um estimador da função densidade espectral (espectro) de Walsh-Fourier é o periodograma de Walsh dos dados (que é o quadrado da transformada de Walsh-Fourier dos dados) (Morettin, 1981; Robinson, 1972; Stoffer, 1987, 1991),

$$I_W(\lambda_j) = \left[\frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{n=0}^{N-1} x(n)W(n, \lambda_j) \right]^2, \quad (\text{B } 1)$$

onde λ_j é a sequência definida por $\lambda_j = j/N$, $1 \leq j \leq N-1$. O periodograma de Walsh dos dados é, essencialmente, o quadrado da correlação dos dados com as funções de Walsh para várias taxas de mudanças. Pode representar-se graficamente $I_W(\lambda_j)$ em função de λ_j para procurar 'picos'. No domínio da sequência, um pico significa "uma mudança a cada λ_j pontos no tempo". O periodograma de Walsh dado pela equação (B 1) é modificado para se obter o periodograma Walsh-Harmuth através da equação:

$$I_H(\lambda_j) = I_W((2j-1)/N) + I_W(2j/N), \quad (\text{B } 2)$$

com $j = 1, 2, \dots, (N-2)/2$, onde λ_j é a H-sequence.

Método *Jump*

Sugar e James (2003) propuseram um método para identificar o número de classes agrupadas num conjunto de dados com base na teoria da taxa de distorção. A distorção é a distância média, por dimensão, entre cada observação e o centro do cluster mais próximo. O método *Jump* usa a teoria da taxa de distorção para descrever o comportamento da distorção na presença ou ausência de grupos.

O método *Jump* é baseado no facto de que, quando se aplica uma adequada potência negativa à distorção, é obtido um salto vincado no verdadeiro número de agrupamentos, para uma grande classe de curvas de distribuição. Neste método, o procedimento para estimar o verdadeiro número de grupos consiste nos seguintes passos:

1. executar o algoritmo k-means para diferentes números de grupos, K , e calcular as distorções correspondentes, d_K .

$$\hat{d}_K = \frac{1}{p} \min_{\mathbf{c}_1, \dots, \mathbf{c}_K} E[(\mathbf{X} - \mathbf{c}_x)^T \Gamma^{-1}(\mathbf{X} - \mathbf{c}_x)] \quad (\text{B } 3)$$

que é simplesmente a média da distância de Mahalanobis, por dimensão, entre \mathbf{X} ($n \times p$) e \mathbf{c}_x (o centro do grupo mais próximo de \mathbf{X}).

2. seleccionar a potência da transformação, $Y > 0$. (Um valor típico é $Y = p/2$.)

3. calcular os saltos na distorção transformada, $J_K = d_K^{\hat{Y}} - d_{K-1}^{\hat{Y}}$ (por definição $d_0^{\hat{Y}} \equiv 0$).
4. estimar o número de grupos no conjunto de dados através de $K^* = \arg \max_K J_K$ ($K^* = 1$ se não houver grupos nos dados).

No entanto, existem situações em que o método *Jump* não consegue identificar o verdadeiro número de grupos, nomeadamente, devido à presença de sobreposição entre os grupos.

Análise de sensibilidade

A fim de investigar o sistema em estudo é usual em diversas áreas do conhecimento o recurso a experiências. Por experiência entende-se o estudo de um sistema sob controlo do investigador. Os principais elementos de uma experiência são as unidades experimentais, os fatores e a variável resposta.

Existem várias estratégias para estudar a influência dos fatores sobre a variável resposta, mas a mais correta, nos casos que envolvem mais do que um fator, é a experiência ou desenho fatorial. No desenho fatorial variam-se, simultaneamente, todos os fatores (ou níveis dos fatores). Esta estratégia designa-se por experiência fatorial completa (ou desenho fatorial completo) e permite estudar as possíveis interações entre fatores, uma vez que se 'experimentam' todas as combinações possíveis de níveis de fatores (Montgomery, 1997).

No caso de um desenho fatorial composto por 5 fatores, com três níveis cada, resulta em 3^5 experiências a realizar. Quando o número de níveis ou de fatores começa a aumentar, aumenta o número de possíveis combinações para todos os fatores, aumentando, assim, o número de experiências a realizar, e esta é uma das razões para que esta estratégia não seja aplicada na maior parte das situações, pois, de uma maneira geral, é incomportável realizar um número tão elevado de experiências.

Outra estratégia passa por calcular o índice de sensibilidade. Este método consiste em calcular a percentagem de variação que a variável resposta sofre quando se varia o fator desde o seu valor mínimo até ao seu valor máximo (Hamby, 1994). O índice de sensibilidade, SI , é então expresso por:

$$SI = \frac{D_{max} - D_{min}}{D_{max}},$$

em que D_{max} e D_{min} representam os valores máximo e mínimo obtidos para a variável resposta quando se varia o fator desde o seu valor mínimo até ao seu valor máximo. Esta

estratégia fornece, simultaneamente, uma boa indicação da variabilidade dos fatores e do modelo (Hamby, 1994).

C. Prova da Proposição 1

A solução da equação de Liouville, equação (5.10), é obtida por intermédio do método de Laplace (McBride, 1987). Para tal, considere-se

$$\psi(\mathbf{z}, t) = \mathbf{z} - \int_{t_0}^t F(\mathbf{z}) du, \quad (\text{C } 1)$$

em que $\int_{t_0}^t F(\mathbf{z}) du$ é a trajetória da equação $\frac{d\mathbf{z}}{dt} = F(\mathbf{z})$, e em que a função $\psi(\mathbf{z}, t)$ verifica a equação às derivadas parciais (5.11). Introduzindo, então, o novo conjunto de coordenadas (ξ, τ) definido a seguir

$$\xi = g_1(\mathbf{z}, t) \triangleq \psi(\mathbf{z}, t), \quad (\text{C } 2)$$

$$\tau = g_2(\mathbf{z}, t) \triangleq t. \quad (\text{C } 3)$$

Como pela regra da derivação em cadeia resultam, para as derivadas parciais, as seguintes expressões

$$\frac{\partial p}{\partial \mathbf{z}} = \frac{\partial p}{\partial \xi} \cdot \frac{\partial g_1}{\partial \mathbf{z}} + \frac{\partial p}{\partial \tau} \cdot \frac{\partial g_2}{\partial \mathbf{z}}, \quad (\text{C } 4)$$

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \frac{\partial p}{\partial \xi} \cdot \frac{\partial g_1}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial \tau} \cdot \frac{\partial g_2}{\partial t}. \quad (\text{C } 5)$$

Com base na definição das funções g_1 e g_2 expressas pelas equações (C 2, C 3), estas expressões reduzem-se a:

$$\frac{\partial p}{\partial \mathbf{z}} = \frac{\partial p}{\partial \xi} \cdot \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{z}}, \quad (\text{C } 6)$$

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \frac{\partial p}{\partial \xi} \cdot \frac{\partial \psi}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial \tau}. \quad (\text{C } 7)$$

Reagrupando termos e considerando que ψ verifica a equação (5.11), a equação de Liouville pode ser, então, reescrita em termos das novas coordenadas da seguinte forma:

$$\frac{\partial p}{\partial \tau} = -tr \left(\frac{\partial F}{\partial \mathbf{z}} \right) p, \quad (\text{C } 8)$$

onde \mathbf{z} é expresso em função de ξ e τ através da equação (C 2).

Resolvendo a equação de variáveis separáveis (C 8) e invertendo a mudança de variáveis (C 2, C 3) obtemos a solução da equação de Liouville

$$p(\mathbf{z}(t), t) = p \left(\mathbf{z} - \int_{t_0}^t F(\mathbf{z}) du, t_0 \right) \exp \left\{ - \int_{t_0}^t \frac{\partial F(\mathbf{z})}{\partial \mathbf{z}} du \right\}. \quad (\text{C } 9)$$

Esta expressão é reconhecida como a composição das soluções das equações (5.11) e (5.12).

D. Verificação das condições de existência e unicidade

Neste apêndice é fundamentada a afirmação feita na secção 5.2.1 do Capítulo 5 de que o sistema em estudo verifica as condições de Teorema de Existência e Unicidade, o que acrescido ao facto das suas funções serem contínuas, permite identificar o processo como sendo um processo de difusão.

No sistema em causa podemos afirmar que as funções são localmente Lipschitz em x com constantes independentes de t com base no Lema que se segue:

Lema 1 *Se $f(x, t)$ e as respectivas derivadas parciais $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}$ forem contínuas para todo o $x \in \mathbb{R}^n$, então, $f(x, t)$ é globalmente Lipschitz in x se e só se essas derivadas parciais são globalmente limitadas uniformemente em t .*

Considerando que:

$$\begin{array}{llll} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} = -k_3\alpha; & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} = 0; & \frac{\partial f_1}{\partial x_3} = 0; & \frac{\partial f_1}{\partial \alpha} = -k_3x_1; \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} = k_2\alpha; & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} = -k_2\alpha; & \frac{\partial f_2}{\partial x_3} = 0; & \frac{\partial f_2}{\partial \alpha} = k_2(x_1 - x_2); \\ \frac{\partial f_3}{\partial x_1} = 0; & \frac{\partial f_3}{\partial x_2} = k_3\alpha; & \frac{\partial f_3}{\partial x_3} = -k_3\alpha; & \frac{\partial f_3}{\partial \alpha} = k_3(x_2 - x_3). \end{array}$$

e que as funções $f(x, t)$ são o produto de funções lineares e as derivadas parciais são elas próprias funções lineares, então, quer as funções $f(x, t)$ quer as suas derivadas parciais são funções contínuas para todo o $x \in \mathbb{R}^n$.

O facto do sistema ser constituído por equações diferenciais autónomas — as funções $f(x, t)$ e $G(x, t)$ não dependem diretamente do tempo, podem ser representadas por $f(x)$ e $G(x)$ — implica que a condição de restrição ao crescimento se verifique sempre que se verifica que as funções são localmente Lipschitz. Assim sendo, o sistema em causa verifica

ambas as condições do Teorema de Existência e Unicidade.

E. Semigrupos

Definição de semigrupo

Considere-se o espaço de Banach X de funções contínuas contendo a norma suprema.

Definição 1

Um semigrupo de operadores da classe C_0 (McBride, 1987) é uma família de operadores T_t definida em X e indexada pelo parâmetro $t \in \mathbb{R}$ tal que:

1. T_t está definida $\forall t \geq 0$;
2. T_t satisfaz a condição de semigrupo:

$$\forall_{s,t \in \mathbb{R}} T_{t+s} = T_t T_s \quad (\text{E } 1)$$

3. T_t satisfaz a condição de continuidade

$$\lim_{t \rightarrow 0} \|T_t - I\| = 0,$$

(I é o operador identidade em X)

4. T_t é limitada $\forall t \geq 0$:

$$\exists c \in \mathbb{R} : \forall x \in X \|T_t x\| \leq c \|x\|$$

Definição 2 O gerador infinitesimal do semigrupo T_t (McBride, 1987) é o operador definido por

$$A = \lim_{t \rightarrow 0} t^{-1}(T_t - I)$$

onde I é o operador identidade.

Nota 1 O conjunto $B(X)$ de operadores lineares limitados no espaço de Banach X é ele próprio um espaço de Banach com respeito à norma induzida pela definição da norma em X :

$$\|T_t\| \triangleq \sup \left\{ \frac{\|T_t x\|}{\|x\|} : x \in X \setminus \{0\} \right\}$$

Sob esta norma, a Definição 2 afirma que o semigrupo T_t satisfaz a chamada equação de evolução que se segue:

$$\frac{d}{dt} T_t = AT_t = T_t A \quad (\text{E } 2)$$

com a condição inicial $T_0 = I$. A solução T_t da equação (E 2) é referida como o operador integral correspondente ao operador A .

Aplicação aos operadores de Trotter

Este apêndice tem por objetivo confirmar que os operadores T_t^i com $i = 1, \dots, 4$ são semigrupos. O que significa que têm de satisfazer os quatro pontos da **Definição 1**.

1. T_t está definida $\forall t \geq 0$;

Pela expressão matemática de cada operador pode-se verificar que os quatro operadores estão definidos para $t > 0$,

2. T_t satisfaz a condição de semigrupo:

$$\forall_{s,t \in \mathbb{R}} T_{t+s} = T_t T_s$$

Para T^1 :

$$\begin{aligned} T_{t+s}^1 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) &= p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) \exp \{ \alpha(k_1 + k_2 + k_3)(t + s) \} \\ &= p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) \exp \{ \alpha(k_1 + k_2 + k_3)t \} \exp \{ \alpha(k_1 + k_2 + k_3)s \} \\ &= T_t^1 T_s^1 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) \end{aligned}$$

Para T^2 :

$$\begin{aligned} T_{t+s}^2 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) &= p(x_1 \exp \{ -\alpha k_3(t + s) \}, x_2, x_3, 0, \alpha) \\ &= p(x_1 \exp \{ -\alpha k_3 t \} \exp \{ -\alpha k_3 s \}, x_2, x_3, 0, \alpha) \\ &= T_t^2 T_s^2 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) \end{aligned}$$

Para T^3 :

$$\begin{aligned} T_{t+s}^3 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) &= p(x_1, x_1 + \exp \{ -\alpha k_2(t + s) \} (x_2 - x_1), x_3, 0, \alpha) \\ &= p(x_1, x_1 + \exp \{ -\alpha k_2 t \} \exp \{ -\alpha k_2 s \} (x_2 - x_1), x_3, 0, \alpha) \\ &\quad e \\ T_t^3 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) &= p(x_1, x_1 + \exp \{ -\alpha k_2 t \} (x_2 - x_1), x_3, 0, \alpha) \\ T_t^3 T_s^3 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) &= p(x_1, x_1 + \exp \{ -\alpha k_2 s \} (x_1 + \exp \{ -\alpha k_2 t \} (x_2 - x_1) - x_1), \\ &\quad x_3, 0, \alpha) \\ &= p(x_1, x_1 + \exp \{ -\alpha k_2 t \} \exp \{ -\alpha k_2 s \} (x_2 - x_1), x_3, 0, \alpha) \\ &\quad logo \\ T_{t+s}^3 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) &= T_t^3 T_s^3 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) \end{aligned}$$

Para T^4 :

$$\begin{aligned}
 T_{t+s}^4 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) &= p(x_1, x_2, x_2 + \exp\{-\alpha k_1(t+s)\}(x_3 - x_2), 0, \alpha) \\
 &= p(x_1, x_2, x_2 + \exp\{-\alpha k_1 t\} \exp\{-\alpha k_1 s\}(x_3 - x_2), 0, \alpha) \\
 &= e \\
 T_t^4 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) &= p(x_1, x_2, x_2 + \exp\{-\alpha k_1 t\}(x_3 - x_2), 0, \alpha) \\
 T_t^4 T_s^4 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) &= p(x_1, x_2, \\
 &\quad x_2 + \exp\{-\alpha k_1 s\}(x_2 + \exp\{-\alpha k_1 t\}(x_3 - x_2) - x_2), 0, \alpha) \\
 &= p(x_1, x_2, x_2 + \exp\{-\alpha k_1 t\} \exp\{-\alpha k_1 s\}(x_3 - x_2), 0, \alpha) \\
 &= \text{logo} \\
 T_{t+s}^4 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) &= T_t^4 T_s^4 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha)
 \end{aligned}$$

3. T_t satisfaz a condição de continuidade

$$\lim_{t \rightarrow 0} T_t = I$$

Para T^1 :

$$\begin{aligned}
 \lim_{t \rightarrow 0} T_t^1 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) &= \lim_{t \rightarrow 0} p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) \exp\{\alpha(k_1 + k_2 + k_3)t\} \\
 &= p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha)
 \end{aligned}$$

Para T^2 :

$$\begin{aligned}
 \lim_{t \rightarrow 0} T_t^2 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) &= p(\lim_{t \rightarrow 0}(x_1 \exp\{-\alpha k_3 t\}), x_2, x_3, 0, \alpha) \\
 &= p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha)
 \end{aligned}$$

Para T^3 :

$$\begin{aligned}
 \lim_{t \rightarrow 0} T_t^3 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) &= p((x_1, \lim_{t \rightarrow 0}(x_1 + \exp\{-\alpha k_2 t\}(x_2 - x_1)), x_3, 0, \alpha) \\
 &= p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha)
 \end{aligned}$$

Para T^4 :

$$\begin{aligned}\lim_{t \rightarrow 0} T_t^4 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) &= p((x_1, x_2, \lim_{t \rightarrow 0} (x_2 + \exp \{-\alpha k_1 t\} (x_3 - x_2)), 0, \alpha) \\ &= p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha)\end{aligned}$$

4. T_t é limitada $\forall t \geq 0$:

$$\exists_{c \in \mathbb{R}} : \forall_{\mathbf{x} \in \mathbf{X}} \|T\mathbf{x}\| \leq c \|\mathbf{x}\|$$

Para T^1 :

$$\begin{aligned}\|T_t^1 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha)\| &= \|p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha) \exp \{\alpha(k_1 + k_2 + k_3)t\}\| \\ &= \|p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha)\| \cdot \|\exp \{\alpha(k_1 + k_2 + k_3)t\}\| \\ &\leq c_1 \|p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha)\|\end{aligned}$$

Para T^2 :

$$\begin{aligned}\|T_t^2 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha)\| &= \|p(x_1 \exp \{-\alpha k_3 t\}, x_2, x_3, 0, \alpha)\| \\ &\leq c_2 \|p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha)\|\end{aligned}$$

Para T^3 :

$$\begin{aligned}\|T_t^3 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha)\| &= \|p((x_1, x_1 + \exp \{-\alpha k_2 t\} (x_2 - x_1), x_3, 0, \alpha)\| \\ &\leq c_3 \|p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha)\|\end{aligned}$$

Para T^4 :

$$\begin{aligned}\|T_t^4 p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha)\| &= \|p((x_1, x_2, x_2 + \exp \{-\alpha k_1 t\} (x_3 - x_2), 0, \alpha)\| \\ &\leq c_4 \|p(x_1, x_2, x_3, 0, \alpha)\|\end{aligned}$$

Fica assim demonstrado que estes operadores são semigrupos de operadores da classe C_0 .